

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Importanti informazioni di sicurezza su Cardioxane (dexrazoxano): restrizioni d'uso

Egregio Dottore/gentile Dottoressa,

con questa lettera Novartis, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco, desidera informarla su alcune restrizioni dell'uso di Cardioxane decise dall'EMA a seguito della rivalutazione del profilo di sicurezza del medicinale.

Riassunto

- **Dexrazoxano è ora controindicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti.**
 - **Questa restrizione dell'uso è stata determinata da evidenze di effetti dannosi gravi nei bambini a seguito dell'uso di dexrazoxano, inclusi un aumento del rischio di secondi tumori maligni primari (principalmente leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica), grave mielosoppressione, infezione grave e di mancanza di evidenza di efficacia clinica.**
- **L'uso del dexrazoxano (Cardioxane) è ora ristretto ai pazienti adulti con cancro mammario avanzato e/o metastatico.**

Non è raccomandato l'uso del dexrazoxano in combinazione con terapia adiuvante per il cancro mammario o con chemioterapia a scopo curativo.

- **La dose cumulativa minima di antracicline che deve essere stata somministrata prima dell'uso di dexrazoxano è di 300 mg/m² di doxorubicina, o 540 mg/m² di epirubicina.**
- **Il rapporto di dosi raccomandato per dexrazoxano:doxorubicina e dexrazoxano:epirubicina è di 10:1.**

Ulteriori informazioni sulla problematica di sicurezza

Il dexrazoxano (Cardioxane) è un analogo dell'acido etilendiamminotetraacetico (EDTA), con un'attività inibente la topoisomerasi II, somministrato per prevenire la cardiotoxicità delle antracicline in pazienti affetti da cancro.

In seguito a evidenze di gravi effetti dannosi nei bambini in trattamento con questo medicinale, il dexrazoxano è ora controindicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni di età. Due studi randomizzati in aperto hanno riportato un aumento di tre volte dell'incidenza di secondi tumori maligni primari (in particolare leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica) in bambini in trattamento con dexrazoxano rispetto ai controlli. In uno degli studi è stato anche riportato un significativo aumento del rischio di altre tossicità rispetto ai controlli, incluse grave mielosoppressione e grave infezione. Considerata l'evidenza di effetti dannosi e la mancanza di dati di efficacia clinica, il rapporto beneficio:rischio del dexrazoxano nei bambini e negli adolescenti è considerato essere non favorevole.

A causa delle accresciute evidenze sulla sicurezza del medicinale, l'indicazione è ora ristretta alla prevenzione della cardi tossicità cronica cumulativa causata dall'uso di doxorubicina o epirubicina in pazienti adulti affetti da cancro mammario avanzato e/o metastatico che hanno ricevuto una precedente dose cumulativa di 300 mg/m² di doxorubicina o 540 mg/m² di epirubicina, nel caso in cui siano candidati ad un ulteriore trattamento con antracicline. I pazienti devono avere ricevuto queste dosi minime di antracicline prima che il dexrazoxano possa essere somministrato.

Problematiche di sicurezza sono state riscontrate anche con l'uso di dexrazoxano nel cancro mammario avanzato e/o metastatico, con quattro segnalazioni spontanee post commercializzazione di leucemia mieloide acuta in pazienti adulti con cancro mammario trattati con dexrazoxano in combinazione con chemioterapia. Vi è anche evidenza di aumentata mielosoppressione in pazienti trattati con dexrazoxano.

Inoltre, in alcuni studi, è stata osservata una più alta incidenza di morte nei gruppi trattati con dexrazoxano più chemioterapia rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia. La possibilità che il dexrazoxano sia stato un fattore che ha contribuito allo squilibrio non può essere esclusa. L'eccesso di mortalità precoce osservato in studi statunitensi controllati versus placebo in cui veniva utilizzato un rapporto tra le dosi di dexrazoxano e doxorubicina di 20:1 ha portato alla riduzione a 10:1 del rapporto tra le dosi durante gli studi. Il rapporto ridotto è già raccomandato nella confezione in commercio negli Stati Uniti e verrà ora introdotto anche per Cardioxane. Il rapporto tra le dosi raccomandato per dexrazoxano:epirubicina rimane di 10:1.

È stata riportata una significativa riduzione nel grado di risposta tumorale in uno studio in pazienti con cancro mammario avanzato trattate con doxorubicina e dexrazoxano rispetto a pazienti trattate con doxorubicina e placebo. Dal momento che sia il dexrazoxano sia la doxorubicina sono inibitori della topoisomerasi, è possibile che il dexrazoxano interferisca con l'efficacia antitumorale della doxorubicina. Non è quindi raccomandato l'uso del dexrazoxano in combinazione con terapia adiuvante per il cancro mammario o chemioterapia a scopo curativo.

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Cardioxane sarà aggiornato con le informazioni sulle nuove restrizioni e controindicazioni (vedere allegati).

Le informazioni contenute in questa comunicazione sono state concordate con l'Agenzia Europea dei Medicinali.

Comunicazioni e informazioni

Se ha qualsiasi domanda o se desidera ulteriori informazioni riguardo l'uso di Cardioxane può contattare Novartis al numero di telefono 0296541.

Bibliografia

Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al (2010)]. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. Leukemia 24:355-370

Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al (2007)]. Dexrazoxano-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol; 25:493-500

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.