

## **Information importante de Sécurité concernant les restrictions d'emploi de Cardioxane® (dexrazoxane).**

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, les Laboratoires Novartis souhaitent attirer votre attention sur des informations importantes de sécurité et d'emploi concernant Cardioxane® (dexrazoxane).

### **Résumé**

- **Dexrazoxane (Cardioxane®) est désormais contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. Cette décision fait suite à la mise en évidence chez les enfants traités par dexrazoxane, d'une augmentation du risque de cancers secondaires (en particulier des cas de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique), de myelosuppressions sévères et d'infections graves, en l'absence de preuve d'efficacité clinique dans cette population.**
- **L'utilisation de dexrazoxane (Cardioxane®) est maintenant réservée aux patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique.**
- **L'utilisation du dexrazoxane (Cardioxane®) en association avec un traitement adjuvant du cancer du sein ou une chimiothérapie à visée curative est déconseillée.**
- **La dose minimale cumulée d'anthracyclines préalable à l'utilisation du dexrazoxane (Cardioxane®) est de 300 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine et de 540 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine**
- **Le rapport de dose recommandé pour l'utilisation de dexrazoxane/doxorubicine et de dexrazoxane/épirubicine est de 10 pour 1.**

### **Autres informations de sécurité**

Dexrazoxane (Cardioxane®) est un analogue de l'acide éthylène diamine-tétraacétique (EDTA) ayant une activité inhibitrice de la topo-isomérase II. Il est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine utilisées chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.

Chez l'enfant et l'adolescent : Dexrazoxane (Cardioxane®), est désormais contre-indiqué chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Deux études en ouvert et randomisées ont montré une incidence de cancers secondaires multipliée par trois (en particulier des cas de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique) chez des enfants traités par dexrazoxane comparativement aux groupes témoins.

Une augmentation (statistiquement significative) du risque, notamment, de myelosuppressions sévères et d'infections graves a été observée chez les enfants traités par dexrazoxane dans une de ces études.

Au vu de ces résultats et du manque de données d'efficacité, le rapport bénéfice/risque du dexrazoxane chez les enfants et les adolescents est considéré comme défavorable.

Chez l'adulte : En raison des problèmes de sécurité identifiés, l'indication du dexrazoxane (Cardioxane®) est désormais restreinte à la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative causée par l'administration de doxorubicine ou d'épirubicine chez des malades adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique ayant déjà reçu une dose cumulée antérieure de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou de 540 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine, lorsqu'un traitement supplémentaire par une anthracycline est nécessaire. Les patients doivent avoir reçu ces doses minimales d'anthracycline avant la mise en route du traitement par dexrazoxane.

Des problèmes de sécurité d'emploi ont également été mis en évidence lors de l'utilisation du dexrazoxane dans les cancers du sein avancé et/ou métastatique. Quatre notifications spontanées de leucémie myéloïde aiguë ont été rapportées chez des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par dexrazoxane en association avec une chimiothérapie. Une augmentation des myelosuppressions chez les patients traités avec Cardioxane® a aussi été mise en évidence.

De plus, dans certaines études, une plus grande incidence des décès a été observée dans les groupes traités par dexrazoxane en association avec une chimiothérapie comparativement aux groupes traités avec une chimiothérapie seule. La possibilité que dexrazoxane contribue à ce déséquilibre ne peut pas être écartée. Une augmentation de la mortalité précoce observée dans une étude contrôlée *versus* placebo réalisée aux Etats-Unis et utilisant un rapport de dexrazoxane /doxorubicine de 20 pour 1, a amené à réajuster le rapport à 10 pour 1 pendant l'étude.

Désormais, le rapport de dose le plus faible est recommandé pour Cardioxane®/doxorubicine (10 pour 1). Le rapport de dose pour Cardioxane®/épirubicine reste de 10 pour 1.

Une diminution significative du taux de réponse tumorale a été rapportée dans une étude menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé traitées par doxorubicine et dexrazoxane comparativement à celles traitées par doxorubicine et placebo. Le dexrazoxane et la doxorubicine étant tous les deux des inhibiteurs de topo-isomérase, il est possible que le dexrazoxane interfère avec l'efficacité anti-tumorale de la doxorubicine. L'utilisation du dexrazoxane en association avec un traitement adjuvant du cancer du sein ou une chimiothérapie à visée curative est par conséquent déconseillée.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de dexrazoxane (Cardioxane®) est en cours de mise à jour avec ces informations sur les nouvelles restrictions d'utilisation et contre-indications.

Cette communication a été validée par l'Agence Européenne du Médicament.

### **Pharmacovigilance**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être rapporté au centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

### **Information**

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation de Cardioxane® (dexrazoxane), vous pouvez contacter notre service d'Information et Communication Médicales (tel : 01 55 47 66 00 - email : [icm.phfr@novartis.com](mailto:icm.phfr@novartis.com)).

### **Références bibliographiques**

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)]. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*; 25:493-500