

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

CARDIOXANE doit être administré par perfusion intraveineuse brève (15 minutes), environ 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline à une dose égale à vingt fois celle de l'équivalent doxorubicine ou dix fois celle de l'épirubicine.

Par exemple, la dose préconisée de CARDIOXANE est de 1000 mg/m<sup>2</sup> si la dose administrée de doxorubicine est de 50 mg/m<sup>2</sup> ou d'épirubicine est de 100 mg/m<sup>2</sup> (posologies habituelles).

Insuffisance rénale : chez les insuffisants rénaux modérés à graves (clairance de la créatinine < 40 ml/min), la dose de dexrazoxane doit être réduite de 50 %.

Insuffisance hépatique: le rapport de doses doit être conservé, c'est-à-dire que si la dose d'anthracycline est réduite, il faudra également réduire la dose de dexrazoxane en conséquence.

Enfants : l'expérience chez l'enfant est limitée (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

##### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au dexrazoxane.
- Lactation.

##### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une atteinte médullaire pouvant s'ajouter à celle de la chimiothérapie a été rapportée sous CARDIOXANE. Une surveillance hématologique est donc nécessaire. Les leucopénies et les thrombocytopénies sont généralement rapidement régressives à l'arrêt du traitement par CARDIOXANE.

A des doses chimiothérapeutiques élevées, lorsque la dose de CARDIOXANE dépasse 1000 mg/m<sup>2</sup>, la dépression médullaire peut augmenter de façon importante.

La clairance du dexrazoxane et de ses métabolites actifs peut être réduite chez les patients présentant une réduction de la clairance de la créatinine.

Des anomalies hépatiques ont été observées chez des patients traités par CARDIOXANE.

Le monitoring cardiaque habituel associé au traitement par la doxorubicine ou l'épirubicine doit être poursuivi.

Les données concernant l'administration du dexrazoxane en association avec un traitement adjuvant ou avec une chimiothérapie à visée curative sont limitées. Ainsi, l'effet sur l'efficacité anti-tumorale est inconnu pour ces populations ([voir rubrique 5.1](#)).

Aucune donnée n'étaye l'administration du dexrazoxane chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde au cours des 12 derniers mois, souffrant d'insuffisance cardiaque préexistante (y compris une insuffisance cardiaque clinique suite à un traitement par les anthracyclines), d'angor instable ou de cardiopathie valvulaire symptomatique.

L'association du dexrazoxane avec une chimiothérapie peut entraîner un risque accru de thromboembolie.

Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, la contraception chez l'homme doit être poursuivie au moins 3 mois après un traitement par dexrazoxane.

Des réactions anaphylactiques incluant angio-œdème, réactions cutanées, bronchospasme, détresse respiratoire, hypotension et perte de conscience ont été observées chez des patients traités par CARDIOXANE et anthracyclines. Les antécédents d'allergie au dexrazoxane ou au razoxane doivent être soigneusement pris en compte avant l'administration.

Dans les essais cliniques, de secondes tumeurs malignes ont été rapportées chez des enfants atteints de la maladie de Hodgkin et de leucémie aiguë lymphoblastique recevant une chimiothérapie incluant plusieurs cytotoxiques (par exemple, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide).

Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, avec une activité inhibitrice de la topo-isomérase II, l'association du dexrazoxane avec la chimiothérapie peut conduire à un risque accru de second cancer.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Non modifié

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Non modifié

#### **4.8. Effets indésirables**

Aux doses réputées cardioprotectrices lors de l'association avec des anthracyclines, CARDIOXANE n'augmente ni la fréquence ni la sévérité des signes cliniques de toxicité provoqués par une chimiothérapie à base d'anthracyclines, à l'exception de certains effets hématologiques qui sont rapportés avec une plus grande fréquence; le plus souvent il s'agit de neutropénies qui peuvent être sévères et quelquefois graves. Très rarement, elles peuvent être associées à une thrombopénie et/ou à une anémie, voire une aplasie médullaire. Il est difficile d'établir avec certitude la relation de causalité de chacun des traitements dans la survenue de ces effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (ceux survenus chez plus de 10 % des patients) lors d'études cliniques avec des chimiothérapies à base d'anthracyclines utilisées seules ou en association avec CARDIOXANE sont des affections gastro-intestinales, des affections hématologiques et du système lymphatique, des troubles généraux, des anomalies au site d'administration, des affections des tissus cutanés et sous-cutanés (voir tableaux des effets indésirables ci-dessous).

##### **Autres effets indésirables signalés au cours de l'utilisation de CARDIOXANE**

Infections: infections des voies respiratoires supérieures, pulmonaires, septicémie.

Affections du système immunitaire: Réactions anaphylactiques, hypersensibilité (voir aussi rubrique 4.4).

Affections vasculaires: accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au site d'injection/administration (douleur, gonflement/œdème, sensation de brûlure, érythème, prurit), et phlébite.

##### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les données suivantes (voir tableau ci-dessous) représentent les événements indésirables observés chez plus de 1 % des 375 patients ayant reçu un traitement de chimiothérapie en association avec CARDIOXANE lors d'études cliniques et chez 157 patients ayant reçu une chimiothérapie seule. Dans le bras traitement en association, les effets indésirables sont considérés comme étant liés soit à l'anthracycline soit à CARDIOXANE, et non pas spécifiquement à CARDIOXANE.

## Patients et traitements

Patients traités par chimiothérapie en association avec CARDIOXANE (n = 375) :

Parmi ces patients, 76 % étaient traités pour un cancer du sein et 24 % pour des cancers avancés de diverses natures.

Traitement par CARDIOXANE: une dose moyenne de 1010 mg/m<sup>2</sup> (médiane: 1000 mg/m<sup>2</sup>) en association avec la doxorubicine, et une dose moyenne de 941 mg/m<sup>2</sup> (médiane: 997 mg/m<sup>2</sup>) en association avec l'épirubicine.

Chimiothérapie reçue par les patients traités pour un cancer du sein: 45 % traités avec la doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup> en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide); 17 % avec l'épirubicine seule; 14 % avec l'épirubicine à 60 ou 90 mg/m<sup>2</sup> en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide).

Chimiothérapie reçue par les patients traités pour un cancer avancé autre que cancer du sein: 18 % avec la doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup> seule ou en association; 4 % avec la doxorubicine à 100 mg/m<sup>2</sup> seule avec GCSF; 2 % en traitement complexe comprenant de l'épirubicine et de la mitoxantrone pour des lymphomes non hodgkiniens.

### Patients traités par chimiothérapie seule (n = 157):

Tous les patients ont été traités pour un cancer du sein.

Les patients traités par chimiothérapie ont reçu : 43 % de l'épirubicine seule à 120 mg/m<sup>2</sup>; 33 % de la doxorubicine à 50 mg/m<sup>2</sup> en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide); 24 % de l'épirubicine à 60 ou 90 mg/m<sup>2</sup> en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide).

### Evènements indésirables courants observés chez plus de 1 % des patients traités par chimiothérapie seule ou en association avec CARDIOXANE

Effets indésirables	Chimiothérapie en association avec Cardioxane n = 375	Chimiothérapie seule n = 157
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	14 %	18 %
Leucopénie	18 %	24 %
Neutropénie	9 %	20 %
Neutropénie fébrile	4 %	8 %
Thrombocytopénie	5 %	8 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	2 %	4 %
<b>Affections du système nerveux</b>		
Paresthésie	2 %	4 %
<b>Affections oculaires</b>		
Conjonctivite	1 %	3 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Dyspnée	2 %	3 %

<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausée	50 %	54 %
Stomatite	16 %	34 %
Vomissements	51 %	38 %
Constipation	4 %	10 %
Diarrhée	9 %	17 %
Douleur abdominale	2 %	4 %
Douleur abdominale supérieure	1 %	2 %
Dyspepsie	1 %	3 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
<i>Alopécie</i>	72 %	75 %
<i>Trouble des ongles</i>	2 %	3 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Asthénie	13 %	27 %
Inflammation des muqueuses	3 %	14 %
Pyrexie	9 %	13 %
Fatigue	4 %	9 %
Malaise	8 %	1 %
<b>Explorations</b>		
Diminution de la fraction d'éjection	3 %	10 %

La dose maximale tolérée de dexrazoxane n'a pas été spécifiquement étudiée dans la posologie typique du traitement cardioprotecteur (perfusions intraveineuses brèves toutes les trois semaines). Dans les études de cytotoxicité du dexrazoxane, la dose maximale tolérée s'est révélée dépendante de la posologie et du schéma d'administration. Elle varie de 3750 mg/m<sup>2</sup> quand le dexrazoxane est administré par perfusions intraveineuses brèves en plusieurs doses pendant 3 jours, à 7420 mg/m<sup>2</sup> quand il est administré une fois par semaine pendant 4 semaines, la dépression médullaire et les anomalies de la fonction hépatique ayant limité la dose administrée. La dose maximale tolérée est plus faible chez le patient traité intensivement par chimiothérapie et chez le patient immunodéprimé (ex. SIDA).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à des doses approchant la dose maximale tolérée: neutropénie, thrombopénie, nausées, vomissements, augmentation des paramètres hépatiques. D'autres effets indésirables ont été observés, tels que malaises, fébricule, augmentation de la clairance urinaire du fer et du zinc, anémie, anomalies de la coagulation, élévation transitoire de la triglycéridémie, de l'amylasémie et diminution transitoire de la calcémie.

Une leucémie myéloïde aiguë secondaire (LMA)/ un syndrome myélodysplasique (SMD) ont été observés chez des enfants atteints de la maladie de Hodgkin ou de leucémie aiguë lymphoblastique recevant du dexrazoxane en association avec une chimiothérapie.

#### 4.9. Surdosage

Non modifié

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique: agents de détoxication pour traitement antinéoplasique,**

**Code ATC : V03AF02.**

Le mécanisme exact suivant lequel le dexrazoxane exerce son effet cardioprotecteur n'a pas été complètement élucidé. Toutefois, sur la base des données disponibles, le mécanisme suivant a été suggéré. Les manifestations cardiotoxiques dose dépendantes observées au cours d'un traitement par les anthracyclines sont dues à un stress oxydatif du myocarde, organe relativement vulnérable, induit par des radicaux libres dépendants du fer produits par l'anthracycline. Le dexrazoxane, un analogue de l'EDTA (acide éthylène diamino-tétra-acétique), est hydrolysé dans les cellules du myocarde en un produit à cycles ouverts ICRF-198. Ces deux molécules, le dexrazoxane (ICRF-187) et l'ICRF-198, sont des chélateurs des ions métalliques et il est généralement admis qu'elles exercent leur cardioprotection en piégeant les ions métalliques, empêchant ainsi le complexe nocif Fe<sup>3+</sup>-anthracycline de former par oxydoréduction des radicaux réactifs.

A ce jour, les résultats d'essais cliniques indiquent que l'effet cardioprotecteur du dexrazoxane est amplifié lorsque la dose cumulative des anthracyclines est accrue.

Le dexrazoxane ne protège pas contre les effets indésirables non-cardiaques induits par les anthracyclines.

D'après les données disponibles, il n'a pas été formellement établi si le dexrazoxane affectait l'efficacité anti-tumorale des anthracyclines. Compte tenu des données actuelles, il n'existe pas de preuve d'un effet délétère sur l'efficacité anti-tumorale mais aucune diminution de la survie globale n'a été observée dans le cadre d'un suivi limité.

La majorité des études cliniques contrôlées ont été réalisées chez des patients atteints de cancer du sein à un stade avancé. Les résultats des adultes traités au cours de 8 essais cliniques contrôlés et randomisés ont été examinés: 780 patients ont reçu du dexrazoxane plus une chimiothérapie et 789 patients ont reçu uniquement une chimiothérapie. Le taux de décès au cours de l'étude était plus élevé avec l'association dexrazoxane et chimiothérapie (5 %) qu'avec la chimiothérapie seule (3,4 %). La différence n'était pas significative sur le plan statistique et aucune cause évidente n'était apparente. Toutefois, on ne peut exclure la contribution du dexrazoxane à cette différence.

Enfants: les données relatives à la sécurité et à l'efficacité chez l'enfant sont limitées. Un essai randomisé chez l'enfant atteint de leucémie lymphocytaire aiguë de haut grade a démontré l'efficacité cardioprotectrice mesurée par les concentrations de troponine T cardiaque comme marqueurs de l'atteinte cardiaque (voir également rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

## **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

## **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

CARDIOXANE est utilisé pour prévenir les lésions cardiaques provoquées par la prise de médicaments tels que la doxorubicine ou l'épirubicine qui sont utilisés en traitement anti-cancéreux.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

Non modifié

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

**Faites attention avec CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion :**

**Avant de commencer un traitement par CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion, informez votre médecin :**

- si vous avez ou si vous avez déjà eu des problèmes au niveau des reins ou du foie,
- si vous avez ou si vous avez déjà eu une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque, une douleur non contrôlée à la poitrine ou des problèmes au niveau de la valvule cardiaque,
- si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être (voir également « Grossesse et allaitement »),
- si vous êtes allergique au dexrazoxane ou au razoxane.

**Vous devez aussi être informé que :**

- votre médecin pourra effectuer des examens avant et pendant le traitement par CARDIOXANE afin de s'assurer que le traitement marche bien et pour contrôler le fonctionnement de certains organes, tels que votre cœur, vos reins et votre foie,
- votre médecin pourra effectuer des examens sanguins pendant le traitement par CARDIOXANE afin de surveiller le fonctionnement de votre moelle osseuse. Si vous recevez des doses élevées de traitement anti-cancéreux (par exemple : chimiothérapie ou rayon) et que vous êtes également traité par des doses importantes de CARDIOXANE, le fonctionnement de votre moelle osseuse peut être réduit. Ceci peut affecter la production des globules rouges, globules blancs et plaquettes,

- pendant le traitement par CARDIOXANE, les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes doivent utiliser un moyen de contraception fiable. Les hommes doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant au moins 3 mois après la fin du traitement par CARDIOXANE (voir également « Grossesse et allaitement »),
- l'association de CARDIOXANE et de votre traitement anti-cancéreux peut augmenter le risque de caillots sanguins,
- **si de la poudre ou de la solution de CARDIOXANE rentre en contact avec votre peau**, signalez-le immédiatement à votre médecin. Vous ou votre médecin devez immédiatement rincer la zone touchée avec de l'eau.

### Enfants

L'expérience avec CARDIOXANE chez les enfants est limitée. L'association de CARDIOXANE avec certains médicaments utilisés dans le cancer peut augmenter le risque de développer un autre cancer chez les enfants.

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Non modifié

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### 3. COMMENT UTILISER CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, CARDIOXANE est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Certains effets indésirables peuvent être liés aux traitements anticancéreux que vous recevrez avec CARDIOXANE.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux en urgence :

**Très fréquent** (affectant plus de 1 patient sur 10) :

- Anomalies sanguines tels qu'un faible taux de globules rouges (anémie), un faible taux de globules blancs (leucopénie ou neutropénie) et un faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie). Les signes et symptômes sont des infections fréquentes, de la fièvre, des hématomes (« bleus ») et des saignements inattendus. Néanmoins, votre numération sanguine doit se normaliser après chaque cycle de traitement.

**Peu fréquent** (affectant moins de 1 patient sur 100) :

- Rougeurs et douleurs le long d'une veine, surtout au niveau de la jambe (douleur au mollet), qui peuvent être causées par un caillot sanguin (thrombophlébite).

**Rare** (affectant moins de 1 patient sur 1 000) :

- Réactions allergiques y compris un prurit, une éruption cutanée, un gonflement du visage/de la gorge, une respiration sifflante ou une toux, un essoufflement ou une respiration difficile, des troubles du niveau de conscience, une hypotension.

**Très rare** (affectant moins de 1 patient sur 10 000) :

- Caillot sanguin dans le poumon (embolie pulmonaire). Les signes et symptômes associés sont l'apparition soudaine de difficultés pour respirer, de crachats de sang et de douleurs dans la poitrine.

Si vous remarquez un de ces effets, prévenez immédiatement votre médecin ou rendez vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

**Les autres effets indésirables sont les suivants :**

**Très fréquent** (affectant plus de 1 patient sur 10) :

- • Perte de cheveux (alopécie).
- • Vomissements, douleurs dans la bouche (stomatites), nausées.
- • Sensation de faiblesse générale (asthénie).

**Fréquent** (affectant moins de 1 patient sur 10) :

- Diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, sensation d'avoir l'estomac plein (plénitude abdominale) et perte d'appétit (anorexie).
- Difficultés pour respirer (dyspnée).
- Diminution de la fonction du muscle cardiaque.
- Douleur, rougeur et gonflement de l'enveloppe humide des voies internes : voies respiratoires et alimentaires (inflammation des muqueuses).
- Noircissement des ongles.
- Effets indésirables au site d'injection tels que gonflement, rougeur, douleur, sensation de brûlure et démangeaisons.
- Fourmillement ou engourdissement des mains et des pieds (paresthésie).
- Larmolement au niveau de l'oeil avec prurit, rougeur et gonflement (conjonctivite).
- Sentiment général de mal-être (malaise).
- Légère fièvre.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez-en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?

Non modifié

### *Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### **Titulaire**

Non modifié

### **Exploitant**

Non modifié

### **Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié