

## 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

Non modifié

##### 4.3. Contre-indications

Non modifié

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

Non modifié

##### 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

Non modifié

##### 4.9. Surdosage

Non modifié

#### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

##### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

## **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 MARCHE**

Non modifié

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

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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**

Carton

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion**

**Dexrazoxane**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Une ampoule contient 500 mg de dexrazoxane sous forme de chlorhydrate.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Boîte de 1 flacon.

Boîtes de 4 flacons.

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

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

**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**

EXP {MM/AAAA}

La solution reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement ou dans les 4 heures si elle est conservée entre 2°C et 8°C.

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Toute solution non utilisée doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

**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**

Ampoule

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

**CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion**

**Dexrazoxane**

**Voie intraveineuse**

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

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

Non modifié

**6. AUTRES**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion**  
**Dexrazoxane**

#### 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

Cardioxane contient une substance appelée dexrazoxane. Cette substance appartient à un groupe de médicaments qui protègent le cœur (médicaments cardioprotecteurs).

#### Indications thérapeutiques

Cardioxane est utilisé pour prévenir les lésions cardiaques provoquées par la prise de médicaments tels que la doxorubicine et l'épirubicine qui sont utilisés en traitement anticancéreux.

### 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

**N'utilisez jamais CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au dexrazoxane ou à l'un des autres composants contenus dans Cardioxane.
- si vous allaitez (voir également « Grossesse et allaitement »).

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne, vous ne devez pas prendre ce médicament.

#### 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 »).

**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'utilisation de Cardioxane n'est pas recommandée 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*

### Grossesse et allaitement

- Vous ne devez pas prendre Cardioxane si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être, à moins que le médecin ne décide qu'il s'agit d'une nécessité.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Cardioxane.
- Les hommes doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par Cardioxane.
- Vous devez arrêter l'allaitement pendant votre traitement par Cardioxane.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

#### *Sportifs*

Non modifié

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

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si Cardioxane a un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des cas de fatigue ont été rapportés lors de traitements par Cardioxane. Par conséquent, si vous ressentez une somnolence, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

#### *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

### **Mode d'administration**

Ce médicament est préparé et vous est administré par votre médecin ou par un membre du personnel médical. La dose que vous allez recevoir est décidée par votre médecin.

- Cardioxane vous sera administré en goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine pendant environ 15 minutes.

La perfusion commencera environ 30 minutes avant l'administration de votre traitement anti-cancéreux (doxorubicine et/ou épirubicine).

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

**Si vous avez utilisé plus de CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion que vous n'auriez dû :**

Si vous avez ou si vous pensez avoir reçu trop de Cardioxane, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière. Vous êtes alors susceptible d'avoir des effets indésirables décrits dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

### *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 500 mg, poudre pour solution pour perfusion 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 (thrombocytopenie). 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 telles que des éruptions cutanées, un prurit, un gonflement du visage et des contours de l'œil, des difficultés pour avaler ou respirer.

**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.
- Douleur, irritation, rougeur et gonflement au site d'injection.
- 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*

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Que contient CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?**

**La substance active est** : le dexrazoxane (sous forme de chlorhydrate).

Chaque flacon contient 500 mg de dexrazoxane. Cardioxane ne contient aucun autre constituant.

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est ce que CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur ?**

Cardioxane est une poudre de couleur blanche à blanc cassé pour solution pour perfusion disponible en boîte de un ou de quatre flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### *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

Non modifié

Non modifié

Non modifié

Non modifié

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

**NOTICE DESTINEE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE**

**CARDIOXANE 500 mg poudre pour solution pour perfusion**

**Dexrazoxane**

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Cardioxane est administré par perfusion intraveineuse brève (15 minutes), environ 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline à une dose égale à 20 fois celle de l'équivalent doxorubicine ou 10 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 si la dose administrée d'épirubicine est de 100 mg/m<sup>2</sup>.

**Insuffisance rénale :**

Chez les insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine < 40 ml/min), la dose de dexrazoxane doit être réduite de 50 %.

**Insuffisance hépatique :**

Le rapport des 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 cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre.**

**INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION**

**Recommandations pour une manipulation sûre**

Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales ou recommandations relatives à la manipulation d'agents cytotoxiques lorsqu'ils utilisent Cardioxane. La reconstitution doit toujours être effectuée par un personnel formé aux zones de préparation des agents cytotoxiques. Les femmes enceintes faisant partie du personnel ne doivent pas manipuler la préparation.

Le port de gants et d'autres vêtements de protection est recommandé pour éviter tout contact avec la peau. Des réactions cutanées ont été rapportées après contact avec Cardioxane. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et soigneusement la zone touchée à l'eau.

**Préparation pour administration intraveineuse**

Reconstitution de Cardioxane

La poudre de chaque flacon doit être reconstituée avec 25 ml d'eau pour préparations injectables. Le contenu du flacon va se dissoudre en quelques minutes après avoir agité délicatement le flacon. Le pH de la solution ainsi obtenue est voisin de 1,6. Cette solution doit être diluée avant d'être administrée au patient.

Dilution de Cardioxane

Pour éviter le risque de thrombophlébite au niveau du site d'injection, Cardioxane ne doit pas être perfusé sans avoir été dilué avec l'une des solutions mentionnées dans le tableau 1. Le volume final est proportionnel au nombre de flacons de Cardioxane utilisés et au volume de la solution de perfusion utilisée pour la dilution, ce volume pouvant varier de 25 ml à 100 ml par flacon.

Le tableau 1 ci-dessous récapitule le volume final et le pH approximatif après reconstitution et dilution d'un flacon et de quatre flacons de Cardioxane. Les volumes minimum et maximum de solution de perfusion à utiliser par flacon sont également présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1. Reconstitution et dilution des flacons de Cardioxane**

Solution de dilution	Volume de dilution par flacon de Cardioxane reconstitué	Volume final pour 1 flacon	Volume final pour 4 flacons	pH (approximatif)
Ringer Lactate	25 ml	50 ml	200 ml	2,2
	100 ml	125 ml	500 ml	3,3
Lactate de sodium 0,16M *	25 ml	50 ml	200 ml	2,9
	100 ml	125 ml	500 ml	4,2

\* Le lactate de sodium à 11,2 % doit être dilué 6 fois afin d'obtenir une concentration de 0,16M

L'utilisation d'un grand volume de dilution est généralement recommandée (au maximum 100 ml de solution pour perfusion pour 25 ml de Cardioxane reconstitué), pour augmenter le pH de la solution. De plus petits volumes de dilution (au minimum 25 ml de solution pour perfusion pour 25 ml de Cardioxane reconstitué) peuvent être utilisés en cas de besoin, en fonction de l'état hémodynamique du patient.

Cardioxane reconstitué et dilué est à usage unique. Il doit être utilisé immédiatement ou dans les 4 heures suivant la dilution s'il est conservé entre +2° C et +8° C et à l'abri de la lumière.

Les produits destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel préalable afin de détecter d'éventuelles particules, chaque fois que la nature de la solution ou du contenant le permet. Cardioxane est normalement une solution incolore à jaune immédiatement après sa reconstitution mais certaines variations de couleur peuvent être observées à la longue, ce qui ne signifie pas que le produit a perdu de son activité s'il a été conservé selon les recommandations décrites ci-dessus. Toutefois, il est recommandé d'éliminer le produit s'il n'est pas incolore à jaune immédiatement après sa reconstitution.

### Incompatibilités

Cardioxane ne doit pas être mélangé avec des produits autres que les solutions pour dilution mentionnées ci-dessus.

### Conservation

Ne pas utiliser Cardioxane après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

#### Avant ouverture :

À conserver à une température ne dépassant pas +25 °C. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

#### Après reconstitution et dilution :

La stabilité physico-chimique de Cardioxane reconstitué et dilué est de 4 heures à +25°C.

D'un point de vue microbiologique, Cardioxane reconstitué et dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation et les conditions précédant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.

### Elimination

Toute solution non utilisée doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur. Prendre les dispositions et les précautions nécessaires pour éliminer les dispositifs utilisés pour reconstituer et diluer Cardioxane.

### Autres

Non modifié