

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 500 mg de dexrazoxane sous forme de chlorhydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

###### Posologie

CARDIOXANE doit être administré par perfusion intraveineuse brève (15 minutes), environ 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline, à une dose égale à 10 fois celle de l'équivalent doxorubicine ou 10 fois celle de l'équivalent de l'épirubicine.

La dose recommandée de CARDIOXANE est donc de 500 mg/m<sup>2</sup> lorsque le schéma posologique habituel de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine est utilisé ou de 600 mg/m<sup>2</sup> lorsque le schéma posologique habituel de 60 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine est utilisé.

###### *Population pédiatrique*

CARDIOXANE est contre-indiqué chez les enfants et adolescents jusqu'à 18 ans (voir rubrique 4.3).

###### *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 % (voir rubrique 4.4).

###### *Insuffisance hépatique*

Le rapport de doses doit être conservé ; si la dose d'anthracycline est diminuée, la dose de dexrazoxane doit être diminuée en conséquence.

###### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

##### 4.3. Contre-indications

- Enfants et adolescents jusqu'à 18 ans (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Hypersensibilité au dexrazoxane.
- Allaitement (voir rubrique 6)

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

### **Dépression médullaire**

Une atteinte médullaire pouvant s'ajouter à celle de la chimiothérapie a été rapportée sous CARDIOXANE (voir rubrique 4.8). Le nombre de cellules au nadir peut être plus faible chez les patients traités par le dexrazoxane. 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.

### **Second cancer primitif**

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 primitif.

Dans les essais cliniques, des cas de seconds cancers primitifs, en particulier des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et un syndrome myélodysplasique (SMD), ont été rapportés chez des enfants atteints de la maladie de Hodgkin et de leucémie aiguë lymphoblastique recevant une chimiothérapie associant plusieurs cytotoxiques (par exemple, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide) (voir rubrique 4.8).

Chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, des cas peu fréquents de LMA ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

### **Mort prématurée**

Dans certaines études, le taux de décès a été plus élevé dans les groupes traités par l'association dexrazoxane et chimiothérapie que dans ceux traités par la chimiothérapie seule. On ne peut exclure la participation du dexrazoxane comme facteur favorisant (voir rubrique 5.1).

### **Interférence avec la chimiothérapie**

Une diminution significative du taux de réponse tumorale a été rapportée dans une étude conduite chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé traités par la doxorubicine et le dexrazoxane comparativement à des patients traités par la doxorubicine et un placebo. Le dexrazoxane et la doxorubicine étant tous les deux des inhibiteurs de la topo-isomérase, il se peut 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 avec une chimiothérapie à visée curative n'est donc pas recommandée.

### **Insuffisants rénaux**

La clairance du dexrazoxane et de ses métabolites actifs peut être réduite chez les patients présentant une réduction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2).

### **Troubles hépatiques**

Des anomalies hépatiques ont été observées chez des patients traités par CARDIOXANE (voir rubrique 4.8).

### **Patients présentant des troubles cardiaques**

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

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.

### **Thromboembolisme**

L'association du dexrazoxane avec une chimiothérapie peut entraîner un risque accru de thromboembolie (voir rubrique 4.8).

### **Femmes en âge de procréer/contraception chez l'homme et la femme**

Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, la contraception chez l'homme doit être poursuivie au moins 3 mois après un traitement par dexrazoxane (voir rubrique 4.6).

## **Population gériatrique**

Il n'existe aucun essai clinique comparant l'efficacité ou la sécurité du dexrazoxane chez les patients gériatriques à celle des patients plus jeunes. Cependant, en général, il convient d'être prudent lors de l'administration d'un traitement chez les patients âgés en raison de leur utilisation plus importante d'autres médicaments, des taux plus élevés de maladies concomitantes et d'une éventuelle réduction de leurs fonctions hépatique, rénale ou cardiaque.

## **Réaction anaphylactique**

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 (voir rubrique 4.8). Les antécédents d'allergie au dexrazoxane ou au razoxane doivent être soigneusement pris en compte avant l'administration (voir rubrique 4.3).

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

CARDIOXANE est excrété sous forme inchangée par voie rénale, et métabolisé par la dihydropyrimidine amidohydrolase (DHPase) dans le foie et les reins en métabolites à cycles ouverts. L'administration concomitante de doxorubicine (50 à 60 mg/m<sup>2</sup>) ou d'épirubicine (60 à 100 mg/m<sup>2</sup>) n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de CARDIOXANE. Dans les études, CARDIOXANE n'a pas modifié la pharmacocinétique de la doxorubicine. Des données limitées d'études cliniques suggèrent que la clairance de l'épirubicine peut être augmentée lorsque le dexrazoxane est pré-administré, cela étant survenu avec des concentrations élevées d'épirubicine (120-135 mg/m<sup>2</sup>).

CARDIOXANE peut augmenter la toxicité hématologique du traitement par chimiothérapie ou radiothérapie. Une surveillance hématologique régulière est donc nécessaire, notamment au cours des deux premiers cycles du traitement (voir rubrique 4.4).

Ne pas mélanger CARDIOXANE avec un autre médicament lors de la perfusion.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes**

Les hommes et femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception efficace pendant le traitement. Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, la contraception chez l'homme doit être poursuivie au moins 3 mois après un traitement par CARDIOXANE (voir rubrique 4.4).

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du dexrazoxane chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont indiqué des effets embryotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. CARDIOXANE est utilisé avec des anthracyclines connues pour avoir des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques. CARDIOXANE ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

### **Allaitement**

Il n'existe pas d'études animales sur le passage de la substance active et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. On ne sait pas si le dexrazoxane et/ou ses métabolites passent dans le lait maternel. En raison de la sévérité des effets indésirables potentiels chez les enfants exposés à CARDIOXANE, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par CARDIOXANE (voir rubrique 4.3).

### **Fertilité**

L'effet de CARDIOXANE sur la fertilité chez l'Homme n'a pas été étudié. Les données disponibles de fertilité issues d'études animales sont limitées, mais des modifications testiculaires ont été observées chez les rats et les chiens après une administration répétée (voir rubrique 5.3).

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

Non modifié

## 4.8. Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

CARDIOXANE est administré avec une chimiothérapie par anthracyclines et, par conséquent, la contribution relative des anthracyclines et de CARDIOXANE dans le profil d'effets indésirables peut ne pas être claire. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions hématologiques et gastro-entérologiques, principalement une anémie, une leucopénie, des nausées, des vomissements et une stomatite, ainsi qu'une asthénie et une alopecie. Des effets myélosuppresseurs de CARDIOXANE peuvent être ajoutés à ceux de la chimiothérapie (voir rubrique 4.4). Un risque accru de développement de seconds cancers primitifs, particulièrement de leucémies myéloïdes aiguës a été rapporté.

### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et après la mise sur le marché. En raison de la nature spontanée des cas rapportés après la mise sur le marché, certains événements sont listés avec une fréquence « indéterminée » s'ils n'étaient pas déjà enregistrés en tant qu'effet indésirable lors des essais cliniques.

*Les effets indésirables sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).*

**Tableau 1**

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquent	Infection, sepsis
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>	
Peu fréquent	Leucémie myéloïde aiguë
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent	Anémie, leucopénie
Fréquent	Neutropénie, thrombopénie, neutropénie fébrile, granulopénie, aplasie médullaire fébrile
Peu fréquent	Élévation du taux d'éosinophiles, élévation du taux de neutrophiles, élévation du taux de plaquettes, élévation du taux de leucocytes, diminution du taux de lymphocytes, diminution du taux de monocytes.
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Anorexie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Paresthésies, étourdissements, céphalées, neuropathie périphérique
Peu fréquent	Syncope
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Vertiges, infection auriculaire
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection, tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Phlébite
Peu fréquent	Thrombose veineuse, lymphœdème
Fréquence indéterminée	Embolie
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	Dyspnée, toux, pharyngite, infection respiratoire

Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausées, vomissements, stomatite
Fréquent	Diarrhée, constipation, douleur abdominale, dyspepsie
Peu fréquent	Gingivite, candidose buccale
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Elévation des transaminases
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Onychopathie, érythème
Peu fréquent	Cellulite
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Mucite, pyrexie, fatigue, malaise, réaction au site d'injection (incluant douleur, œdème, sensation de brûlure, érythème, prurit, thrombose), oedème
Peu fréquent	Soif

#### Données cliniques

Le tableau ci-dessus décrit les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et ayant une relation causale raisonnablement possible avec CARDIOXANE. Ces données sont issues d'essais cliniques chez des patients cancéreux, au cours desquels CARDIOXANE a été utilisé en association avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, avec dans certains cas un groupe témoin de patients recevant la chimiothérapie seule qui peut servir de référence.

#### **Patients recevant une chimiothérapie et 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 ont été utilisées.
- 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).

#### **Patients recevant une chimiothérapie seule (n = 157) :**

- Tous les patients ont été traités pour un cancer du sein.
- Chimiothérapie reçue : 43 % d'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).

#### Description de certains effets indésirables

##### *Seconds cancers primitifs*

Des cas de leucémie myéloïde aiguë secondaire (LMA) / 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 (voir rubrique 4.4). Des cas de LMA ont été rapportés de façon peu fréquente chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein en post-commercialisation.

##### Profil de sécurité à la dose maximale tolérée

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 quand CARDIOXANE a été administré 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.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue de la balance bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## 4.9. Surdosage

Les signes et symptômes éventuels de surdosage sont les suivants : leucopénie, thrombopénie, nausées, vomissements, diarrhée, réaction cutanées et alopecie. Il n'existe aucun antidote spécifique. Seul un traitement symptomatique doit être mis en œuvre.

Le suivi doit comprendre prophylaxie et traitement des infections, contrôle de l'hydratation et poursuite de la nutrition.

## 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.

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.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse à des patients atteints de cancer, la cinétique sérique du dexrazoxane suit un modèle ouvert bicompartimental avec une élimination de premier ordre. Après une perfusion de 12 à 15 minutes de 1000 mg/kg, la concentration plasmatique du dexrazoxane atteint un maximum d'environ 80 µg/ml avec une aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) de 130 ± 15 mg.h/l. Elle diminue par la suite avec une demi-vie moyenne de 2,2 heures ± 1,2 heure. La clairance corporelle totale du dexrazoxane chez l'adulte est estimée à 14,4 ± 1,6 l/h.

## **Distribution**

Le volume apparent de distribution est de  $44,0 \pm 3,9$  litres, ce qui suggère que le dexrazoxane se distribue en majorité dans tout le corps. La liaison du dexrazoxane aux protéines plasmatiques est extrêmement faible (< 2 %) et le dexrazoxane ne pénètre pas dans le liquide céphalo-rachidien à une concentration cliniquement significative.

## **Biotransformation et métabolisme**

CARDIOXANE et ses métabolites ont été détectés dans le plasma et les urines chez l'animal et chez l'homme.

## **Elimination**

L'excrétion urinaire joue un rôle important dans l'élimination du dexrazoxane. L'excrétion urinaire totale du dexrazoxane non métabolisé est de l'ordre de 40 %.

## **Populations particulières**

### **Patients gériatriques**

Aucune étude sur le dexrazoxane n'a été menée chez les patients âgés. La clairance du principe actif peut être diminuée chez le patient âgé et chez le patient présentant une clairance de la créatinine basse.

### **Insuffisance hépatique**

Aucune étude n'a été menée chez les insuffisants hépatiques.

### **Insuffisance rénale**

Par rapport aux sujets normaux (clairance de la créatinine (ClCr) > 80 ml/min), l'exposition était 2 fois supérieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) à sévère (ClCr < 30 ml/min). Une modélisation suggère qu'une exposition équivalente (ASC0-inf) pourrait être atteinte si la posologie était réduite de 50 % chez les sujets avec une ClCr inférieure à 40 ml/min par rapport aux sujets témoins (ClCr > 80 ml/min).

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

### **Toxicité d'une administration répétée**

Lors de l'administration répétée de dexrazoxane au cours d'études précliniques, les principales cibles identifiées sont les organes où la division cellulaire est rapide : moelle osseuse, tissu lymphoïde, testicules et muqueuse gastro-intestinale. L'administration de dexrazoxane a été associée à une atrophie des testicules chez le rat à partir de doses intraveineuses de 25 mg/kg et à une dose de 20 mg/kg/semaine chez les chiens.

La sévérité de la toxicité tissulaire induite dépend du schéma posologique de CARDIOXANE. Une dose élevée unique est mieux tolérée que la même dose administrée en plusieurs fois dans une journée.

### **Mutagénicité**

Il a été démontré que le dexrazoxane présentait une activité mutagène et génotoxique dans des études *in vivo* et *in vitro*.

### **Carcinogénicité**

Le potentiel carcinogène du dexrazoxane n'a pas été étudié. Toutefois, une administration prolongée de doses élevées de razoxane, mélange racémique dont le dexrazoxane est l'énantiomère S (+), a été associée au développement de néoplasmes hématopoïétiques chez les souris femelles, de néoplasmes lymphocytiques chez les souris femelles et d'adénocarcinomes chez les rats femelles.

### **Toxicité sur la reproduction-térogénicité**

Les données disponibles de fertilité issues des études animales disponibles sont limitées, mais des modifications testiculaires ont été observées chez les rats et les chiens après une administration répétée. Les études de reproduction chez l'animal ont révélé que le razoxane est embryotoxique chez la souris, le rat et le lapin et térogène chez le rat et la souris (voir rubrique 4.6).

## **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

### **Recommandations pour une manipulation sûre**

Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales ou agréées relatives à la manipulation d'agents cytotoxiques lorsqu'ils utilisent CARDIOXANE. La reconstitution doit toujours être effectuée dans une zone dédiée aux agents cytotoxiques par un personnel formé. 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 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. Agiter délicatement. La dissolution s'effectue en quelques minutes. 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 ci-dessous. Utiliser de préférence des solutions présentant un pH élevé. 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 ci-dessous récapitule le volume final après reconstitution et dilution d'un flacon et de quatre flacons de CARDIOXANE, ainsi que le pH approximatif obtenu en fonction des solutions de perfusion utilisées. Les volumes minimum et maximum de solution de perfusion à utiliser par flacon sont également présentés ci-dessous.

Solutions 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 0,16 M*	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 0,16 M



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 est à usage unique. Le produit reconstitué puis dilué doit être utilisé immédiatement ou dans les 4 heures suivant la dilution s'il est conservé entre + 2°C et + 8°C.

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. Immédiatement après la reconstitution, CARDIOXANE est normalement une solution incolore à jaune mais certaines variations de couleur peuvent être observées dans le temps, 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.

### **Elimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Prendre les dispositions et les précautions nécessaires pour éliminer les objets utilisés pour reconstituer et diluer CARDIOXANE.

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

**CLINIGEN HEALTHCARE LIMITED**  
PITCAIRN HOUSE, CROWN SQUARE  
CENTRUM 100, BURTON-ON-TRENT  
STAFFORDSHIRE  
DE14 2WW  
ROYAUME UNI

## **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**

Un flacon contient 500 mg de dexrazoxane sous forme de chlorhydrate

**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**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**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**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

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

### Titulaire

**CLINIGEN HEALTHCARE LIMITED**  
PITCAIRN HOUSE, CROWN SQUARE  
CENTRUM 100, BURTON-ON-TRENT  
STAFFORDSHIRE  
DE14 2WW  
ROYAUME UNI

### Exploitant

**LABORATOIRE NOVEX PHARMA**  
3-5 RUE MAURICE RAVEL  
92594 LEVALLOIS-PERRET CEDEX  
FRANCE

### 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 THERMOUSOUES**

**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**

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

**Dexrazoxane**

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse

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**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Sommaire notice

Non modifié

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

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

Non modifié

### 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 :**

**Avant de commencer un traitement par CARDIOXANE, 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 également savoir 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.
- CARDIOXANE peut augmenter le risque de développer une leucémie (cancer du sang).
- 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.

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

##### **Autres médicaments et CARDIOXANE**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

##### *Personnes âgées (plus de 65 ans)*

Le médecin peut ajuster votre traitement par CARDIOXANE en fonction de votre état de santé (en cas de problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux).

#### *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.

Si vous êtes enceinte, que vous allaitez, que vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### *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*

**Si vous avez utilisé plus de CARDIOXANE que vous n'auriez dû :**

Si vous avez ou si vous pensez avoir reçu trop de CARDIOXANE, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. 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, ce médicament peut provoquer 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 immédiats :**

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

- Infections fréquentes, fièvre, mal de gorge, hématomes et saignements inattendus (signes d'anomalie sanguines telles qu'un taux faible de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes et de granulocytes. Votre numération sanguine pourra cependant redevenir normale après chaque cycle de traitement).

**Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- Gonflement et coloration rouge d'une veine.

**Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Leucémie (cancer du sang).
- Perte de conscience (évanouissement) subite.
- Gonflement et douleur dans une région du corps, qui peuvent être causés par un caillot de sang dans une veine.
- Gonflement des tissus au niveau des membres.

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez un nombre très faible de patients pendant le traitement par CARDIOXANE :

- 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.
- Apparition soudaine de difficultés pour respirer, de crachats de sang et de douleurs dans la poitrine (signes d'un caillot sanguin dans le poumon).

Si vous remarquez un de ces symptômes, 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 (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) :**

- Chute de cheveux.
- Vomissements, douleurs dans la bouche, nausées.
- Sensation de faiblesse.



**Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- Diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, sensation d'avoir l'estomac plein et perte d'appétit.
- Diminution de la fonction du muscle cardiaque, battements de cœur rapides.
- Douleur, rougeur et gonflement de l'enveloppe humide des voies internes telles que les voies respiratoires et digestives.
- Affection des ongles tels qu'un noircissement des ongles.
- Réactions cutanées telles que gonflement, rougeur, douleur, sensation de brûlure et démangeaisons au site d'injection.
- Fourmillement ou engourdissement des mains et des pieds, étourdissement, maux de tête
- Fatigue, sentiment général de mal-être.
- Légère fièvre, douleur de poitrine, augmentation/élévation du rythme cardiaque, essoufflement ou respiration rapide.
- Anomalies des tests de la fonction hépatique.

**Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Augmentation des taux de cellules sanguines.
- Vertiges, infection de l'oreille.
- Saignements des gencives, gencives sensibles ou gonflées, muguet buccal (infection de la bouche causée par un champignon microscopique).
- Soif.
- Rougeur, sensation de chaleur et sensibilité causées par une inflammation sous la peau

**Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**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

**CLINIGEN HEALTHCARE LTD**  
PITCAIM HOUSE,  
CENTRUM 100, BURTON-ON-TRENT  
STAFFORDSHIRE  
DE14 2WW, ROYAUME-UNI

### Exploitant

**LABORATOIRE NOVEX PHARMA**  
3-5 RUE MAURICE RAVEL  
92594 LEVALLOIS PERRET  
FRANCE

### Fabricant

**NOVARTIS PHARMA GMBH**  
ROONSTRASSE 25  
D-90429 NUREMBERG  
ALLEMAGNE

OU

**CENEXI LABORATOIRES THISSEN S.A.**  
RUE DE LA PAPYREE 2-4-6  
1420 BRAINE-L'ALLEUD  
BELGIQUE

### 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

**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 10 fois celle de l'équivalent doxorubicine ou 10 fois celle de l'épirubicine.

La dose recommandée de CARDIOXANE est donc de 500 mg/m<sup>2</sup> lorsque le schéma posologique habituel de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine est utilisé ou de 600 mg/m<sup>2</sup> lorsque le schéma posologique habituel de 60 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine est utilisé.

#### **Population pédiatrique**

CARDIOXANE est contre-indiqué chez les enfants et adolescents jusqu'à 18 ans.

#### **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 de doses doit être conservé ; si la dose d'anthracycline est diminuée, la dose de dexrazoxane doit être diminuée en conséquence.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre.

### **Personnes âgées (plus de 65 ans)**

La posologie peut être ajustée au cours de traitement par CARDIOXANE en fonction de l'état de santé (en cas d'affections cardiaques, hépatiques ou rénales).

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 :

A 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**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Prendre les dispositions et les précautions nécessaires pour éliminer les dispositifs utilisés pour reconstituer et diluer Cardioxane

#### Autres

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **LABORATOIRE NOVEX PHARMA**

3-5 RUE MAURICE RAVEL  
92594 LEVALLOIS PERRET  
FRANCE