

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500,00 mg de dexrazoxane

Sous forme de chlorhydrate

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative causée par l'administration de doxorubicine ou d'épirubicine chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique, ayant déjà reçu une dose cumulée antérieure de 300 mg/m² de doxorubicine ou de 540 mg/m² d'épirubicine, lorsqu'un autre traitement par une anthracycline est nécessaire.

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/m² lorsque le schéma posologique habituel de 50 mg/m² de doxorubicine est utilisé ou de 600 mg/m² lorsque le schéma posologique habituel de 60 mg/m² 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 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 ; 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

- Chez les enfants et adolescents jusqu'à 18 ans (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Chez les patients hypersensibles au dexrazoxane.
- En cas d'allaitement (voir rubrique 6.6).

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 (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/m², la dépression médullaire peut augmenter de façon importante.

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).

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).

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.

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 (voir rubrique 4.8).

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.

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

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).

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.

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

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).

Le nombre d'études d'interaction avec le dexrazoxane est limité. Les effets sur les enzymes CYP450 ou sur les transporteurs de médicaments n'ont pas été étudiés.

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 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, les mères doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement par CARDIOXANE (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Les effets de CARDIOXANE sur la fécondité chez l'homme et chez l'animal n'ont pas été étudiés.

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

Les patients doivent être vigilants lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines, s'ils ressentent une fatigue pendant le traitement par CARDIOXANE.

4.8. Effets indésirables

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 alopécie. 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.

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

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection, sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Peu fréquent	Leucémie myéloïde aigue
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie, leucopénie
Fréquent	Neutropénie, thrombopénie, neutropénie fébrile, granulopénie
Peu fréquent	Aplasie médullaire fébrile, 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.
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent Anorexie

Affections du système nerveux

Fréquent : Paresthésies, étourdissements, céphalées, neuropathie périphérique

Peu fréquent Syncope

Affections oculaires

Fréquent Conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Vertiges, infection auriculaire

Affections cardiaques

Fréquent Diminution de la fraction d'éjection, tachycardie

Affections vasculaires

Fréquent Phlébite

Peu fréquent Thrombose veineuse, lymphœdème

Fréquence Embolie

indéterminée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent Dyspnée, toux, pharyngite

Peu fréquent Infection respiratoire

Fréquence Embolie pulmonaire

indéterminée

Affections gastro-intestinales

Très fréquent Nausées, vomissements, stomatite

Fréquent Diarrhée, constipation, douleur abdominale, dyspepsie

Peu fréquent Gingivite, candidose buccale

Affections hépatobiliaires

Fréquent élévation des transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent Alopécie

Fréquent Onychopathie, érythème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent Asthénie

Fréquent Mucite, pyrexie, fatigue, malaise, réaction au site d'injection (incluant douleur, œdème, sensation de brûlure, érythème, prurit, thrombose)

Peu fréquent Œdème, 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/m² (médiane : 1000 mg/m²) en association avec la doxorubicine, et une dose moyenne de 941 mg/m² (médiane : 997 mg/m²) 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/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide); 17 % avec l'épirubicine seule; 14 % avec l'épirubicine à 60 ou 90 mg/m² 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/m²; 33 % de la doxorubicine à 50 mg/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide) ; 24 % d'épirubicine à 60 ou 90 mg/m² en association (principalement avec du 5-fluorouracil et du cyclophosphamide).

Seconds cancers primitifs

Des cas de 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. (voir rubrique 4.4). Des cas peu fréquents de LMA ont été rapportés chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, après la mise sur le marché.

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/m² quand le dexrazoxane est administré par perfusions intraveineuses brèves en plusieurs doses pendant 3 jours, à 7420 mg/m² 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'amyplasémie et diminution transitoire de la calcémie.

4.9. Surdosage

Les signes et symptômes éventuels de surdosage sont les suivants: leucopénie, thrombocytopénie, nausées, vomissements, diarrhée, réactions cutanées et alopécie. 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 Fe³⁺-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 \pm 1,2 heure. Le volume apparent de distribution du dexrazoxane est de $44,0 \pm 3,9$ litres, ce qui sous-entend que celui-ci se distribue en majorité dans tout le corps. La clairance corporelle totale du dexrazoxane chez l'adulte est estimée à $14,4 \pm 1,6$ l/h. CARDIOXANE et ses métabolites ont été détectés dans le plasma et les urines chez l'animal et chez l'homme. La majeure partie de la dose administrée est éliminée principalement dans les urines, en dexrazoxane non métabolisé. L'excrétion urinaire totale du dexrazoxane non métabolisé est de l'ordre de 40 %. La liaison du dexrazoxane aux protéines sériques est extrêmement faible (<2 %) et le dexrazoxane ne pénètre pas dans le liquide céphalo-rachidien à une concentration cliniquement significative. La clairance du principe actif peut être diminuée chez le patient âgé et chez le patient présentant une clairance de la créatinine basse. Il existe peu de données sur les interactions pharmacocinétiques avec d'autres agents chimiothérapeutiques autres que la doxorubicine, l'épirubicine, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracil et le paclitaxel. Aucune étude n'a été réalisée chez le patient âgé et le sujet présentant une dysfonction hépatique ou rénale.

Enfants: les données pharmacocinétiques très limitées chez l'enfant indiquent que les valeurs absolues de la clairance sont plus élevées mais que les valeurs normalisées en fonction de la surface corporelle ne sont pas significativement différentes de celles des adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

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. 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.

Il a été démontré que le dexrazoxane présentait une activité mutagène. 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 malignités secondaires (leucémie myéloïde primaire aiguë). Les études de reproduction chez l'animal ont révélé que le razoxane est embryotoxique chez la souris, le rat et le lapin et tératogène chez le rat et la souris, bien que la posologie utilisée diffère de celle utilisée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité avec d'autres produits ou matériels n'est connue. CARDIOXANE ne doit toutefois pas être associé à d'autres produits au cours de la perfusion excepté les produits mentionnés en 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture :

3 ans.

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.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture: à conserver à une température ne dépassant pas + 25°C et conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

500 mg de poudre en flacon (verre brun) fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique recouvert d'une capsule en aluminium à languette prédécoupée; boîtes de 1 et 4.

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

Toute solution non utilisée doit être éliminée 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

NOVARTIS PHARMA SAS

2-4, RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 559 083-9 : poudre en flacon (verre brun). Boîte de 1 flacon.
- 559 084-5 : poudre en flacon (verre brun). Boîte de 4 flacons.

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

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

Sans objet.

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

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

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

Sans objet.

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

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Fabricant

NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED
WIMBLEHURST ROAD
HORSHAM
RH12 5AB
ROYAUME-UNI

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

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

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon.

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

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

500 mg de poudre en flacon.

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- 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 l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?
3. COMMENT UTILISER CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

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 une atteinte cardiaque lorsque des médicaments appelés doxorubicine ou épirubicine sont administrés dans le cadre d'un traitement contre le cancer du sein chez l'adulte.

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

Sans objet.

Contre-indications

N'utilisez jamais CARDIOXANE :

- si vous avez moins de 18 ans,
- si vous êtes allergique (hypersensible) au dexrazoxane,
- si vous allaitez (voir également « Grossesse et allaitement »).

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

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

Prise ou utilisation d'autres médicaments

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.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

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

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une fatigue a été rapportée lors de traitements par CARDIOXANE. Par conséquent, si vous ressentez une somnolence, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

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

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

Comment CARDIOXANE vous est-il administré

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 anticancéreux (doxorubicine et/ou épirubicine).

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 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

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

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 immédiats :

Très fréquent (affectant 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 (affectant moins de 1 patient sur 10) :

- Gonflement et coloration rouge d'une veine.

Peu fréquent (affectant moins de 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 la 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 présentez l'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 :

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

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

Fréquent (affectant moins de 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.
- Affections des ongles tels qu'un noircissement.
- Réaction cutanée telle que gonflement, rougeur, douleur, sensation de brûlure et démangeaisons au site d'injection.
- Fourmillement ou engourdissement des mains et des pieds, étourdissements, maux de tête
- Larmolement au niveau de l'oeil avec prurit, rougeur et gonflement.
- Fatigue, sentiment général de mal-être.
- Légère fièvre.
- Anomalies des tests de la fonction hépatique.

Peu fréquent (affectant moins de 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.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

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

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

Date de péremption

Ne pas utiliser CARDIOXANE 500 mg, poudre pour solution pour perfusion après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

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

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Fabricant

NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED
WIMBLEHURST ROAD
HORSHAM
RH12 5AB
ROYAUME-UNI

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

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

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/m² lorsque le schéma posologique habituel de 50 mg/m² de doxorubicine est utilisé ou de 600 mg/m² lorsque le schéma posologique habituel de 60 mg/m² 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 œuvre.

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 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,2 3,3
Lactate de sodium 0,16M *	25 ml 100 ml	50 ml 125 ml	200 ml 500 ml	2,9 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

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

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

2 ET 4, RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON