

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrDEXRAZOXANE POUR INJECTION

Poudre lyophilisée stérile pour solution, 250 mg/fiole et 500 mg/fiole, pour perfusion intraveineuse

Agent cardioprotecteur

Juno Pharma Canada Inc.
11177 Rue Hamon
Montreal, Quebec
H3M 3E4

Date d'autorisation initiale :
Le 28 décembre 2023

Date de révision:
06 juillet 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 501682

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	12
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	12
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	12
8.4	Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3	Interactions médicament-comportement	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	13
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	14
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	14
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	16
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études	16
14.2	Résultats des études	17
15	MICROBIOLOGIE.....	17
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	19
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DEXRAZOXANE POUR INJECTION est indiqué pour :

- réduire l'incidence et la gravité (ou prévenir l'apparition) de la cardiotoxicité associée à l'administration de doxorubicine dans le traitement du cancer du sein métastatique, et ce, dans les cas de réponse partielle ou, à tout le moins, dans les cas de stabilisation de la maladie.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être utilisé que dans les schémas chimiothérapiques qui contiennent de la doxorubicine.

Certaines données indiquent que l'emploi du dexrazoxane dès le début du traitement par l'association fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide (FAC) peut nuire à l'action antitumorale de cette dernière et n'est donc pas recommandé. DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être administré qu'après une vérification de la bonne tolérance d'une dose complète de doxorubicine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : DEXRAZOXANE POUR INJECTION n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur dexrazoxane n'ont pas inclus suffisamment de patients de 65 ans et plus pour établir s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit pas être utilisé en tant qu'agent chimiothérapique.
- DEXRAZOXANE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au dexrazoxane ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Il ne faut pas utiliser DEXRAZOXANE POUR INJECTION en association avec un schéma thérapeutique qui ne comprend pas d'anthracyclines.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

DEXRAZOXANE POUR INJECTION est un médicament puissant, et seuls les médecins connaissant bien les antinéoplasiques devraient l'utiliser.

- **Myélodépression :** DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut amplifier les effets myélodépresseurs des agents chimiothérapiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Système immunitaire, et Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).
- **Toxicités embryonnaire et fœtale :** DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut être dangereux pour le fœtus. Par conséquent, il faut informer les femmes en âge de procréer qui

utilisent ce médicament du risque auquel elles pourraient exposer le fœtus si elles venaient à tomber enceintes ([voir 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- Insuffisance rénale : Il est recommandé d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Insuffisance hépatique : L'emploi de DEXRAZOXANE POUR INJECTION n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, et Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).
- DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit pas être administré à une dose supérieure à 500 mg/m².

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

DEXRAZOXANE POUR INJECTION doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, USP, jusqu'à l'obtention d'une concentration de 10 mg/mL. Avant d'être utilisée, la solution DEXRAZOXANE POUR INJECTION reconstituée doit être diluée avec du lactate de Ringer injectable, USP, jusqu'à l'obtention d'une [4.3 Reconstitution](#).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le rapport DEXRAZOXANE POUR INJECTION : doxorubicine recommandé est de 10:1 (p. ex., 500 mg/m² de DEXRAZOXANE POUR INJECTION : 50 mg/m² de doxorubicine) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique : Étant donné qu'on recommande de réduire la dose de doxorubicine en présence d'hyperbilirubinémie, la posologie de DEXRAZOXANE POUR INJECTION doit être réduite en conséquence chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique pour respecter le rapport 10:1.

Insuffisance rénale : En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min), le rapport DEXRAZOXANE POUR INJECTION : doxorubicine recommandé est de 5:1 (p. ex., 250 mg/m² de DEXRAZOXANE POUR INJECTION : 50 mg/m² de doxorubicine). On peut déterminer la clairance de la créatinine au moyen d'un échantillon d'urine recueilli sur 24 heures ou on peut l'estimer à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault (fonction rénale stable) :

$$\text{Hommes : } CL_{CR} = \frac{\text{poids (en kg)} \times (140 - \text{âge [années]})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

$$\text{Femmes : } CL_{CR} = \left[\frac{\text{poids (en kg)} \times (140 - \text{âge [années]})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}} \right] \times 0,85$$

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux/par voie parentérale

Diluant recommandé pour la reconstitution : On a évalué la compatibilité et la stabilité du diluant (eau stérile pour injection, USP) avec dexrazoxane. DEXRAZOXANE POUR INJECTION doit être reconstitué seulement avec de l'eau stérile pour injection, USP. Aucun autre diluant ne doit être utilisé pour reconstituer DEXRAZOXANE POUR INJECTION.

La solution DEXRAZOXANE POUR INJECTION reconstituée doit faire l'objet d'une dilution additionnelle en vue de son administration par perfusion intraveineuse rapide (goutte-à-goutte).

NE PAS ADMINISTRER LA SOLUTION EN BOLUS INTRAVEINEUX.

Reconstituer le contenu de la fiole avec de l'eau stérile pour injection, USP, selon les directives qui figurent dans le **tableau 1**. La solution DEXRAZOXANE POUR INJECTION reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, USP, est stable pendant 30 minutes à la température ambiante, ou pendant 3 heures si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Le pH de la solution reconstituée varie entre 1,0 et 3,0. JETER TOUTE SOLUTION INUTILISÉE (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Tableau 1 – Reconstitution

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration par mL
250 mg	25	25*	10
500 mg	50	50*	10

***Avant d'administrer le médicament, il faut diluer la solution reconstituée.**

Dilution après la reconstitution : La solution DEXRAZOXANE POUR INJECTION reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, USP, DOIT être diluée avec du lactate de Ringer injectable, USP, jusqu'à l'obtention d'une concentration de 1,3 à 3,0 mg/mL, dans un sac pour perfusion intraveineuse. Le pH de la solution reconstituée et diluée varie entre 3,5 et 5,5. La solution reconstituée et diluée est stable pendant 1 heure à la température ambiante, ou pendant 4 heures au maximum si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. JETER TOUTE SOLUTION INUTILISÉE (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Incompatibilité : DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne peut être mélangé avec d'autres médicaments que s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits.

4.4 Administration

Après avoir été diluée avec du lactate de Ringer injectable, la solution reconstituée DOIT être administrée par perfusion intraveineuse rapide (goutte-à-goutte). NE PAS ADMINISTRER LA SOLUTION EN BOLUS INTRAVEINEUX. Administrer la solution diluée DEXRAZOXANE POUR INJECTION pendant 15 minutes, avant d'administrer la doxorubicine. Administrer la doxorubicine dans les 30 minutes qui suivent la fin de la perfusion de DEXRAZOXANE POUR INJECTION.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être administré qu'après une vérification de la bonne tolérance d'une dose complète du schéma chimiothérapique qui contient de la doxorubicine.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être administré que s'il n'est pas nécessaire de réduire la dose des agents chimiothérapiques, ni de retarder l'administration de la dose, deux fois de suite, en raison d'une myélodépression ou d'autres manifestations de toxicité.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être administré que dans les cas de réponse partielle ou, à tout le moins, de stabilisation de la maladie.

5 SURDOSAGE

Il n'y a eu aucun cas de surdosage dans les essais cliniques parrainés par Pharmacia Corporation ou par le National Cancer Institute des États-Unis. La dose maximale administrée dans les études de cardioprotection a été de 1000 mg/m² toutes les 3 semaines.

Aucune étude sur le sort de dexrazoxame n'a été effectuée chez des patients atteints de cancer sous

dialyse. Cependant, la rétention au niveau du volume plasmatique d'une fraction importante de la quantité de médicament sous forme inchangée (> 0,4), les très faibles coefficients de partage et de liaison tissulaires et, enfin, la disponibilité de plus de 90 % du médicament sous forme non liée dans la circulation générale portent à croire que la toxicité et l'efficacité de dexrazoxane seraient modifiées par son élimination à l'aide de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale classiques.

On ne connaît aucun antidote. Les cas de surdosage soupçonnés doivent faire l'objet de mesures de soutien des fonctions vitales jusqu'à la disparition complète de la myélocodépression et des autres pathologies apparentées. Le traitement du surdosage doit comprendre le traitement des infections, la régulation des différents volumes liquidiens ainsi que le maintien de l'apport nutritionnel.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution Fiole de 250 mg et fiole de 500 mg	Acide chlorhydrique

DEXRAZOXANE POUR INJECTION est offert en :

- fioles à dose unique de 250 mg dont le contenu doit être reconstitué avec le diluant recommandé;
- fioles à dose unique de 500 mg dont le contenu doit être reconstitué avec le diluant recommandé.

Diluant non fourni.

La fiole de 250 mg contient 250 mg de dexrazoxane; le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique. La fiole de 500 mg contient 500 mg de dexrazoxane; le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique.

La concentration finale de la solution reconstituée est de 10 mg/mL (250 mg/25 mL et 500 mg/50 mL).

Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être utilisé que chez les patients qui ont reçu une dose cumulative de doxorubicine de 300 mg/m² et continuent leur traitement par la doxorubicine.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être administré qu'après une vérification de la bonne tolérance d'une dose complète du schéma chimiothérapique contenant de la doxorubicine. DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être administré que s'il n'est pas nécessaire de réduire la dose des agents chimiothérapiques ni de retarder l'administration de la dose deux fois de suite, en raison d'une myélocodépression ou d'autres manifestations de toxicité.

Il est important de respecter la posologie recommandée dans la monographie (selon un rapport de 10:1), car l'administration de DEXRAZOXANE POUR INJECTION à des doses qui ne correspondent pas aux recommandations de la monographie pourrait compromettre la sécurité des patients.

La seule expérience clinique dont on dispose actuellement d'une administration tardive provient de patients qui sont passés du placebo à dexrazoxane après 6 cycles de chimiothérapie. Elle a permis néanmoins d'observer que dexrazoxane conservait son effet cardioprotecteur chez ces patients. Toutefois, on a également constaté que jusqu'à 20 % de ces personnes avaient présenté des manifestations cardiovasculaires avant le début de leur traitement par dexrazoxane. Il ne faut donc pas retarder l'administration de DEXRAZOXANE POUR INJECTION au-delà du septième cycle de chimiothérapie.

Cancérogenèse et mutagenèse

Seconds cancers primitifs : Des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et de syndrome myélodysplasique ont été signalés chez des enfants atteints d'un lymphome hodgkinien ou d'une leucémie lymphoblastique aiguë qui recevaient du dexrazoxane avec une chimiothérapie. Des cas de LMA ont également été rapportés chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein traitées par le dexrazoxane en association avec une chimiothérapie. DEXRAZOXANE POUR INJECTION n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Appareil cardiovasculaire

Bien que les études cliniques aient démontré que les patients recevant un traitement par FAC en association avec dexrazoxane puissent recevoir une dose cumulative plus élevée de doxorubicine avant de montrer des signes de cardiotoxicité que les patients qui reçoivent un traitement par FAC sans dexrazoxane, l'utilisation de dexrazoxane chez les patients qui ont déjà reçu une dose cumulative de doxorubicine de 300 mg/m² sans dexrazoxane n'élimine pas le potentiel de cardiotoxicité induite par les anthracyclines. Par conséquent, on veillera à surveiller attentivement la fonction cardiaque de ces patients.

Système sanguin et lymphatique

DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut **amplifier** la myélodépression provoquée par les agents chimiothérapiques. DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut également entraver l'activité antitumorale de certains agents chimiothérapiques.

L'administration du dexrazoxane avec un agent chimiothérapique pourrait entraîner un risque accru de thromboembolie.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de dexrazoxane n'a pas été évaluée chez des patients qui présentent une insuffisance hépatique. La dose de DEXRAZOXANE POUR INJECTION dépend de la dose de doxorubicine. Étant donné qu'on recommande de réduire la dose de doxorubicine en présence d'hyperbilirubinémie, il faut réduire la posologie de DEXRAZOXANE POUR INJECTION en conséquence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système immunitaire

Dans des essais contrôlés, on a observé une légère augmentation de l'incidence des infections associées à une granulocytopenie chez les patients qui prenaient dexrazoxane. Étant donné que DEXRAZOXANE POUR INJECTION sera toujours utilisé en association avec des médicaments cytotoxiques, une surveillance attentive des patients s'impose. Les effets myélodépresseurs des posologies recommandées de

DEXRAZOXANE POUR INJECTION sont légers, mais ils peuvent s'ajouter à l'action myélodépressive des agents chimiothérapeutiques.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Étant donné que les effets myélodépressifs de DEXRAZOXANE POUR INJECTION peuvent s'ajouter à ceux des agents cytotoxiques, il est recommandé de procéder fréquemment à une numération globulaire, dont une avant chaque cycle de chimiothérapie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#), [Système immunitaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il convient d'évaluer la fonction cardiaque avant l'instauration du traitement, puis périodiquement par la suite, afin de surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG; [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

En cas de dysfonctionnement hépatique avéré, il est recommandé d'effectuer les épreuves de la fonction hépatique habituelles avant chaque administration du dexrazoxane ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Étant donné qu'un dysfonctionnement rénal peut ralentir l'excrétion du dexrazoxane, il faut surveiller les patients qui avaient déjà une atteinte rénale afin de déceler tout signe de toxicité sanguine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction rénale

Insuffisance rénale modérée ou grave : Les patients dont la fonction rénale est altérée peuvent être exposés davantage au dexrazoxane. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, il faut réduire la dose de DEXRAZOXANE POUR INJECTION de moitié ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Aucune information ne permet d'établir avec certitude que le dexrazoxane perturbe la fertilité humaine.

Sensibilité et résistance

On a observé des cas de réaction anaphylactique (y compris œdème angioneurotique, réactions cutanées, bronchospasme, détresse respiratoire, hypotension et perte de conscience) chez des patients traités par le dexrazoxane et des anthracyclines.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Lorsqu'il est administré à la femme enceinte, DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut être dangereux pour le fœtus. L'administration du dexrazoxane à des doses nettement plus faibles que la dose thérapeutique recommandée a été associée à une toxicité maternelle, à une toxicité embryonnaire et à des effets tératogènes chez la rate et la lapine. Si une patiente est enceinte ou le devient au cours du traitement par ce médicament, elle doit être informée des risques auxquels son fœtus est exposé ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

DEXRAZOXANE POUR INJECTION ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel justifie le risque éventuel encouru par le fœtus.

On doit recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser des moyens contraceptifs efficaces.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter durant un traitement par DEXRAZOXANE POUR INJECTION.

On ne sait pas si dexrazoxane est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que le dexrazoxane pourrait entraîner de graves réactions indésirables chez le nourrisson, il est recommandé d'**interrompre l'allaitement durant le traitement**.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : DEXRAZOXANE POUR INJECTION n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Étant donné que le dexrazoxane est un agent cytotoxique, qui a une action inhibitrice sur la topoisomérase II, son administration avec un agent chimiothérapique pourrait entraîner un risque accru de second cancer primitif. Dans les essais cliniques, des seconds cancers primitifs, en particulier la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique, ont été rapportés chez des enfants atteints de lymphome hodgkinien ou de leucémie lymphoblastique aiguë qui suivaient une chimiothérapie composée de plusieurs agents cytotoxiques (p. ex., de l'étoposide, de la doxorubicine, du cyclophosphamide).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur dexrazoxane n'ont pas inclus suffisamment de patients de 65 ans et plus pour établir s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique ne semble révéler aucune différence en ce qui concerne la réponse des patients âgés et plus jeunes. En règle générale, les patients plus âgés devraient être traités avec prudence en raison de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Non disponible.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION a été administré à la dose de 500 mg/m² en association avec des traitements composés soit de fluorouracile, de doxorubicine et de cyclophosphamide (FAC), soit de cyclophosphamide, de doxorubicine et de vincristine (CAV), et ce, dans des essais avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Les personnes étaient atteintes d'un cancer du sein

métastatique (traitement FAC) ou d'un cancer pulmonaire à petites cellules étendu (CAV). La posologie de la doxorubicine a été de 50 mg/m² dans chacun de ces essais. Les traitements ont été répétés toutes les trois semaines, à la condition cependant que les patients se soient rétablis des effets toxiques du traitement précédent. Le **tableau 3** compare l'incidence des effets indésirables survenus lors d'essais réalisés chez les personnes atteintes d'un cancer du sein recevant dexrazoxane ou un placebo.

Tableau 3 – POURCENTAGE DE PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN QUI ONT PRÉSENTÉ UN EFFET INDÉSIRABLE

EFFET INDÉSIRABLE	FAC + Dexrazoxane N = 244 (%)	FAC + PLACEBO N = 280 (%)
Alopécie	94	96
Nausées	82	89
Vomissements	63	77
Fatigue/malaise	62	64
Anorexie	50	52
Stomatite	36	45
Fièvre	35	33
Infection et/ou septicémie	31	28
Diarrhée	22	24
Neurotoxicité	16	13
Douleur à l'injection	11	4
Traînées érythémateuses/ érythème	7	5
Dysphagie	6	10
Phlébite	5	5
Urticaire	4	2
Œsophagite	5	9
Hémorragie	2	2
Extravasation	2	1
Réaction cutanée de rappel	1	2
Insuffisance cardiaque congestive	1	5

La douleur à l'injection a été le seul effet indésirable dont la fréquence s'est chiffrée à 5 % de plus dans le groupe FAC + dexrazoxane que dans le groupe FAC + placebo. Le taux d'abandon précoce a toutefois été plus élevé parmi les patients recevant dexrazoxane que parmi ceux qui prenaient le placebo.

Myélodépression : Une granulocytopenie de stade 3 ou 4 a été observée chez 88 % des patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient reçu FAC + 500 mg/m² de dexrazoxane et chez 85 % des patientes qui

avaient reçu FAC + un placebo. Par ailleurs, une thrombocytopénie de stade 3 ou 4 a été constatée, à un moment ou l'autre de l'étude, chez 10 % des patientes du groupe FAC + dexrazoxane et chez 9 % de celles du groupe FAC + placebo.

La baisse médiane du taux d'hémoglobine a été de 2,6 g/dL par rapport à la valeur initiale dans les deux groupes, FAC + dexrazoxane et FAC + placebo.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

On ne dispose pas de données d'études cliniques sur les effets indésirables du médicament.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

On ne dispose pas de données d'études cliniques sur les effets indésirables du médicament.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

On ne dispose pas de données d'études cliniques sur les effets indésirables du médicament.

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Fonctions hépatique et rénale : Rares ont été les patients qui ont présenté des anomalies importantes lors des tests de la fonction hépatique ou rénale, qu'ils aient reçu FAC + dexrazoxane ou FAC + placebo. De plus, la fréquence et l'importance des anomalies constatées au niveau des taux de bilirubine, de phosphatases alcalines, de LDH, d'azote uréique du sang et de créatinine ont été similaires.

Données après la commercialisation

On ne dispose pas de données sur les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire observés après la commercialisation.

8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation

On ne dispose pas de données sur les effets indésirables du médicament observés après la commercialisation.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Selon une étude cinétique, dexrazoxane ne semble pas influencer la pharmacocinétique de la doxorubicine.

L'emploi de dexrazoxane avec l'association fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide (FAC) (chimiothérapie) peut interférer avec l'action antitumorale de cette dernière.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune donnée sur les interactions médicament-comportement n'est disponible.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le dexrazoxane est un dérivé cyclique de l'EDTA qui, contrairement à celui-ci, traverse facilement la membrane cellulaire. Il a été démontré que le dexrazoxane est en mesure de protéger le myocarde des effets cardiotoxiques des anthracyclines. Le mécanisme par lequel le dexrazoxane exerce son action cardioprotectrice n'a pas été entièrement élucidé. Les résultats d'essais en laboratoire suggèrent que le dexrazoxane se transforme dans la cellule en un agent chélateur à cycle ouvert capable d'entraver la formation de radicaux libres sous l'action du fer. Or, ces radicaux libres sont soupçonnés d'être en partie responsables de la cardiotoxicité des anthracyclines.

10.2 Pharmacodynamie

Ces renseignements ne sont pas disponibles.

10.3 Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques ont été menées chez des patients atteints d'un cancer avancé, mais dont les fonctions hépatique et rénale étaient normales suivant une perfusion par voie i.v. de dexrazoxane d'une durée de 15 minutes. Dexrazoxane avait été administré soit à des doses comprises entre 60 et 900 mg/m² et en association avec 60 mg/m² de doxorubicine, soit à une dose fixe de 500 mg/m² et en association avec 50 mg/m² de doxorubicine.

Absorption

La concentration plasmatique maximale moyenne de dexrazoxane était de 36,5 µg/mL à la fin de la perfusion de 15 minutes et se situait sous la limite de quantification (5 ng/mL) 24 heures après. C'est par un modèle ouvert et empirique à deux compartiments que l'on décrit le mieux la diminution biphasique de la concentration plasmatique du dexrazoxane.

Distribution

Après une phase de distribution rapide ($t_{1/2, \lambda_1}$: ~0,2 à 0,3 heure), le dexrazoxane a atteint son équilibre de fin de distribution en 2 à 4 heures. Le volume moyen du compartiment central (V_c) et le volume de distribution à l'état stationnaire (V_{ss}) ont été estimés respectivement à 12,9 et 25,6 L/m². Cela suggère une captation cellulaire minimale de dexrazoxane et son confinement dans un volume égal à celui de l'eau corporelle totale (25 L/m²).

Des essais in vitro ont indiqué que dexrazoxane n'est pas lié aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La clairance plasmatique de dexrazoxane s'effectue par voie rénale et extra-rénale. La composante extra-rénale est principalement d'ordre métabolique. Les études qualitatives du métabolisme de dexrazoxane ont permis de déceler une portion inchangée du médicament, un produit de segmentation diacide-diamide et deux produits cycliques monoacides-monoamides dans l'urine de l'être humain et de l'animal.

Élimination

Les valeurs moyennes ($\pm$ écart type; min.-max.) de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}, \lambda_z$) et de la clairance systémique (CL_s) ont été respectivement de 2,5 heures ($\pm 0,4$; 1,8 à 3,3) et de 9,56 L/h/m² ($\pm 3,56$; 5,93 à 16,71). Le coefficient de variation (CV %) de ces estimations a été généralement inférieur à 42 %. L'excellente proportionnalité constatée entre la dose administrée et l'aire sous la courbe décrivant l'évolution de la concentration plasmatique du dexrazoxane en fonction du temps, ainsi que l'absence de variation de la CL_s , du $t_{1/2}$ et du V_{ss} , indiquent que la cinétique de distribution de la molécule est apparemment indépendante de la dose utilisée. L'excrétion urinaire moyenne ($\pm$ écart type; min.-max.) du dexrazoxane, exprimée en pourcentage de la dose, a été de 37,0 % ($\pm 15,0$; 17,1 à 61,2 %).

Populations particulières et états pathologiques

- **Insuffisance rénale :** On a évalué la pharmacocinétique de dexrazoxane après une seule perfusion intraveineuse de 15 minutes de 150 mg/m² de dexrazoxane chez des hommes et des femmes qui présentaient divers degrés d'insuffisance rénale, selon la clairance de la créatinine déterminée au moyen d'un échantillon d'urine recueilli sur 24 heures. La clairance du dexrazoxane a été ralentie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Comparativement au groupe témoin, l'ASCO-inf moyenne des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) était deux fois plus élevée. Un modèle a permis de démontrer qu'on peut atteindre une exposition équivalente (ASCO-inf) si on réduit la dose de moitié chez les sujets qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min comparativement aux sujets témoins (clairance de la créatinine supérieure à 80 mL/min).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Produit non reconstitué

DEXRAZOXANE POUR INJECTION en poudre lyophilisée pour injection doit être conservé à une température ambiante stable de 15 à 30 °C.

Solution reconstituée

La solution reconstituée dans l'eau stérile pour injection est stable pendant 30 minutes à la température ambiante, ou pendant 3 heures au maximum si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (voir [4.3 Reconstitution](#)).

Solution reconstituée et diluée

La solution reconstituée et diluée avec du lactate de Ringer injectable est stable pendant 1 heure à la température ambiante, ou pendant 4 heures au maximum si elle est conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (voir [4.3 Reconstitution](#)).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il faut préparer et manipuler la solution reconstituée avec précaution, et il est recommandé de porter des gants. Si la poudre ou la solution DEXRAZOXANE POUR INJECTION devait entrer en contact avec la peau ou

les muqueuses, se laver immédiatement et soigneusement à l'eau savonneuse.

Il est conseillé de manipuler et de jeter DEXRAZOXANE POUR INJECTION en recourant aux mêmes méthodes que celles habituellement utilisées pour les médicaments antinéoplasiques. Les avis sont toutefois partagés quant à la question de savoir si toutes les méthodes recommandées dans ces instructions sont nécessaires ou même appropriées.

Préparation et manipulation

1. La préparation des solutions reconstituées doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II).
2. Le personnel qui manipule le dexrazoxane doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité ainsi que des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. En cas de contact des solutions de dexrazoxane avec la peau ou les muqueuses, se laver immédiatement à l'eau savonneuse.
3. Le personnel régulièrement préposé à la préparation et à la manipulation des antinéoplasiques devrait subir des examens sanguins régulièrement.

Mise au rebut

1. Éviter le contact avec la peau ainsi que toute inhalation des particules en suspension dans l'air en portant des gants en PVC, un masque et une blouse jetables.
2. Les aiguilles, seringues, fioles ainsi que tous les objets qui ont été en contact avec le dexrazoxane doivent être placés dans des sacs en plastique, à sceller et à identifier comme déchets dangereux. Incinérer à au moins 1000 °C. Les contenants fermés hermétiquement peuvent exploser s'ils sont scellés trop fort.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer ces déchets, l'ajout d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu de la fiole, et ce, en quantité suffisante pour décolorer le dexrazoxane, peut permettre la détoxification du médicament. Il faut toutefois prendre soin de laisser s'échapper le chlore libéré dans la fiole sous forme de gaz afin d'éviter une hausse de la pression. Choisir une méthode d'élimination des fioles détoxiquées qui soit exempte de danger.

Aiguilles, seringues, matériel jetable ou réutilisable

Rincer le matériel réutilisable avec une quantité suffisante de solution d'hypochlorite de sodium. Choisir une méthode d'élimination du matériel jetable et de la solution qui soit exempte de danger. Laver soigneusement le matériel réutilisable à l'eau et au savon.

Déversement accidentel et contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Répandre une solution d'hypochlorite de sodium sur le liquide renversé. Éponger la solution soigneusement à l'aide de compresses ou de serviettes, puis laver la surface à l'eau. Essuyer de nouveau avec des compresses ou des serviettes. Rassembler toutes les serviettes et compresses dans un sac en polyéthylène que l'on fermera ensuite hermétiquement et que l'on placera dans un deuxième sac. Fermer celui-ci et l'identifier comme déchets dangereux. L'élimination de ces déchets se fera par incinération ou à l'aide d'autres méthodes approuvées pour les produits dangereux. Le personnel qui a participé au nettoyage doit se laver à l'eau savonneuse.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

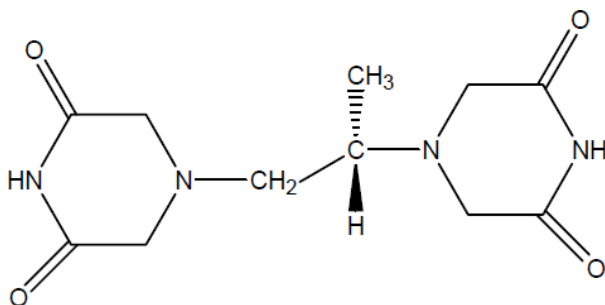
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Dexrazoxane

Nom chimique : 4,4'-[(1S)-1-méthyléthane-1,2-diyl]bis(pipérazine-2,6-dione)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{11}H_{16}N_4O_4$ et 268,28 Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le dexrazoxane se présente sous la forme d'une poudre cristalline d'une couleur variant du blanc au blanc cassé.

Il est peu soluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique 0,1 N, légèrement soluble dans l'acétonitrile, l'éthanol, le méthanol ainsi que dans le mélange eau/diméthylacétamide (1:1), et pratiquement insoluble dans les solvants organiques non polaires. Son point de fusion varie entre 187 °C et 197 °C. La valeur du pKa du dexrazoxane est de 2,1 en milieu acide et à 25 °C. Les valeurs du pKa en milieu alcalin sont de 10,1 et 11,1. Le coefficient de partage, exprimé sous la forme du rapport des concentrations de dexrazoxane dans du 1-octanol d'une part, dans la phase aqueuse d'autre part, est de 0,025 à 25 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

Études prospectives

Une série d'études prospectives ont établi que dexrazoxane permet de prévenir la cardiomyopathie provoquée par la doxorubicine ou d'en réduire l'incidence et la gravité.

Dans ces études, les patients ont été soumis à une chimiothérapie contenant de la doxorubicine et ont reçu dès le premier traitement soit dexrazoxane, soit un placebo. La fonction cardiaque a été évaluée cliniquement d'une part, et, d'autre part, par la mesure de la FEVG à l'aide d'une ventriculographie scintigraphique par la méthode « à déclenchements multiples » (MUGA).

Études modifiées avec répartition aléatoire sur le cancer du sein

Deux des études avec répartition aléatoire effectuées chez des patientes atteintes de cancer du sein portant sur l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie FAC en association avec dexrazoxane ou un placebo, ont été modifiées pour permettre aux patientes du groupe placebo qui avaient déjà reçu de la doxorubicine à une dose cumulative de 300 mg/m² (six traitements de FAC) de recevoir dexrazoxane en essai ouvert lors de chacun des traitements subséquents. La majorité de ces patientes avaient déjà répondu partiellement ou complètement au traitement ou avaient constaté une stabilisation de leur maladie.

14.2 Résultats des études

Études prospectives

Dans le groupe dexrazoxane, tant la réduction moyenne de la FEVG par rapport à sa valeur initiale que l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive ont été significativement plus faibles que dans le groupe témoin. La différence d'amplitude de la réduction de la FEVG par rapport à la valeur initiale est apparue dès une dose cumulative de doxorubicine de 150 mg/m², mais a atteint le seuil de signification statistique chez les patients qui ont reçu ≥ 400 mg/m² de doxorubicine. Les études ont également évalué l'effet de l'ajout de dexrazoxane sur l'efficacité antitumorale des schémas chimiothérapiques.

Dans l'une des études (la plus importante des études effectuées sur le cancer du sein), les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ayant reçu une chimiothérapie composée de fluorouracile, d'Adriamycin et de cyclophosphamide (FAC) en association avec dexrazoxane ont eu un taux de réponse plus faible et un temps d'évolution plus court que les patientes du groupe témoin. Le taux de survie dans les deux groupes a toutefois été similaire. dexrazoxane, administré à certains patients, semble potentialiser la toxicité de la doxorubicine et entraîner une augmentation du nombre des abandons précoces de la chimiothérapie, ou une réduction de l'intensité de la dose. Dans le groupe dexrazoxane, les non-répondeurs ont été plus nombreux à abandonner l'étude dès le troisième cycle de chimiothérapie. Le nombre de ces non-répondeurs s'est révélé directement proportionnel à l'administration retardée de la dose en raison d'une myélotoxicité cumulative.

Études modifiées avec répartition aléatoire sur le cancer du sein

Les analyses de ces études modifiées ont indiqué que dexrazoxane permet d'obtenir une cardioprotection significative, bien qu'incomplète, mais uniquement après l'administration d'une dose cumulative de doxorubicine de 300 mg/m². De plus, on a comparé l'intervalle libre avant toute nouvelle progression de la tumeur, ainsi que la survie au sein des deux groupes. Les résultats montrent un allongement significatif de la survie globale dans le groupe dexrazoxane à partir du septième traitement de FAC.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études toxicologiques ont été effectuées chez la souris, le rat et le chien. Le dexrazoxane y a été administré seul ou en association soit avec la doxorubicine ou l'épirubicine (c'est-à-dire deux des anthracyclines le plus souvent utilisées), soit avec d'autres antinéoplasiques susceptibles d'être inclus dans des schémas chimiothérapiques contenant une anthracycline.

Des doses uniques par voie intraveineuse de dexrazoxane allant jusqu'à 1000 mg/kg en solution dans du sérum physiologique ou dans du lactate de sodium ont été bien tolérées par la souris. Chez le rat, la DL₅₀ de dexrazoxane a été estimée supérieure à 1000 mg/kg. Les effets toxiques aigus d'une perfusion unique de dexrazoxane à des doses de 250, 500, 1000 et 2000 mg/kg ont été examinés chez le chien beagle. Les doses de 250 et de 500 mg/kg ont été considérées comme bien tolérées par le chien. On a observé des altérations cytoplasmiques au niveau du foie aux deux doses les plus élevées, ainsi que la présence d'hémorragies au niveau de plusieurs tissus chez le chien qui avait reçu la dose la plus élevée. On a par ailleurs constaté des

signes d'hypoplasie granulocytaire ou d'hyperplasie érythrocytaire chez le chien mâle qui avait reçu la dose la plus élevée.

Chez la souris, la DL₅₀ de doxorubicine administrée seule a été de 16 mg/kg chez le mâle et de 23 mg/kg chez la femelle, tandis que la DL₅₀ de doxorubicine administrée en association avec le dexrazoxane (dans une proportion de 20:1, dexrazoxane:doxorubicine) a été de 25 mg/kg chez le mâle et de 26 mg/kg chez la femelle. Chez la souris, la DL₅₀ d'épirubicine administrée seule a été de 26 mg/kg chez le mâle et de 28 mg/kg chez la femelle, tandis que la DL₅₀ d'épirubicine administrée en association avec le dexrazoxane a été de 30 mg/kg chez le mâle et de 34 mg/kg chez la femelle.

Les modifications pathologiques observées dans le groupe dexrazoxane:épirubicine ont pu être expliquées par la toxicité de l'anthracycline. Le dexrazoxane n'a eu aucun effet appréciable sur la toxicité aiguë de la vincristine ou du cisplatine chez la souris.

Les effets du dexrazoxane sur la toxicité aiguë de la doxorubicine ont été examinés chez le rat lors de l'administration de doses de 3 à 12 mg/kg de doxorubicine, et ce dans une proportion de dexrazoxane:doxorubicine de 20:1. La DL₅₀ de doxorubicine administrée seule a été de 12,5 mg/kg chez le mâle et de 15 mg/kg chez la femelle, tandis que la DL₅₀ de doxorubicine lors de son administration en association avec le dexrazoxane a été de 12 mg/kg chez le mâle et de 11,3 mg/kg chez la femelle. Le dexrazoxane a eu tendance à augmenter la létalité de la doxorubicine lorsque cette substance était administrée à des doses supérieures à 9 mg/kg, tout en offrant par ailleurs une certaine protection contre les effets pathologiques macroscopiques de la doxorubicine (réduction de la taille du thymus, liquide dans les cavités abdominale et thoracique).

Chez le chien, la toxicité aiguë de l'injection de dexrazoxane 30 minutes avant l'administration de la doxorubicine a été évaluée à des doses de 5, 10, 20 et 40 mg/kg de dexrazoxane et de 0,25, 0,5, 1,0 et 2,0 mg/kg de doxorubicine. Les doses allant jusqu'à 20 mg/kg ont été bien tolérées et n'ont provoqué que des modifications hématologiques et biochimiques légères et transitoires. Par contre, la dose la plus élevée s'est révélée toxique. L'association de dexrazoxane à l'épirubicine ou au cisplatine n'a pas modifié le profil de toxicité habituellement observé lors de l'administration isolée de chacun de ces deux agents. Des études de toxicité chronique ont été effectuées chez le rat et chez le chien beagle sous la forme de traitements intraveineux de dexrazoxane administré soit seul, soit en association avec de la doxorubicine ou de l'épirubicine, et ce pendant des périodes de 6 et de 13 semaines.

Selon ces études, l'administration de dexrazoxane dans un rapport de doses de 20:1 a protégé le rat et le chien de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine ainsi que de la néphrose tubulaire provoquée par l'épirubicine, sans pour autant exercer d'influence sur les autres manifestations toxiques fréquentes de ces anthracyclines. Le dexrazoxane a été administré par voie intraveineuse à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg environ 25 minutes avant l'administration intraveineuse de doses de doxorubicine de 0,5, 1,0 et 2,0 mg/kg. Les témoins consistaient en l'administration de dexrazoxane seul (40 mg/kg) ou de doxorubicine seule (2,0 mg/kg). L'administration seule de dexrazoxane n'a occasionné que des effets minimes, dont le plus important a été une réduction du poids des testicules et du thymus, non accompagnée de modifications histomorphologiques. La doxorubicine, qu'elle ait été administrée seule ou en association avec le dexrazoxane, a été à l'origine d'anémies, de leucopénies, de déplétions de la moelle osseuse, d'atrophies thymiques, d'hyperplasie de lymphocytes immatures et de déplétions lymphocytaires des ganglions lymphatiques mésentériques. La doxorubicine a provoqué l'apparition de néphroses tubulaires, mais celles-ci ont été fortement atténuées par le dexrazoxane. Les modifications biochimiques du sérum constatées chez les rats traités par la doxorubicine ont été moins prononcées en cas d'administration concomitante de dexrazoxane. Le dexrazoxane a également manifesté un effet protecteur contre la cardiotoxicité induite par la doxorubicine.

L'administration par voie intraveineuse de doses d'épirubicine de 0,6, 1,2 et 2,4 mg/kg a été à l'origine d'anémies, de leucopénies, de déplétions de la moelle osseuse, d'atrophies testiculaires, de néphroses tubulaires et d'effets cardiotoxiques chez le rat. Le dexrazoxane (12, 24 et 48 mg/kg) a entraîné une certaine protection contre la néphrose tubulaire et la cardiotoxicité induites par l'épirubicine, mais n'a pas modifié de façon appréciable les autres manifestations toxiques de l'épirubicine.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été réalisée sur le pouvoir carcinogène du dexrazoxane chez l'animal.

Génotoxicité et mutagénicité : Le dexrazoxane ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames, mais il s'est avéré clastogène pour les lymphocytes humains in vitro ainsi que pour les érythrocytes de la moelle osseuse de la souris (test du micronoyau). Le dexrazoxane n'a pas modifié les propriétés mutagènes ou génotoxiques de la doxorubicine.

On a signalé l'apparition d'affections malignes secondaires (dont principalement des cas de leucémie myéloïde aiguë) chez des patients soumis à un traitement oral prolongé au razoxane. Le razoxane est le mélange racémique dont le dexrazoxane est le S(+) énantiomère. Chez ces patients, la dose cumulative totale de razoxane avait été de 26 à 480 grammes et la durée du traitement, de 42 à 319 semaines. Par ailleurs, deux lymphomes, dont l'un à cellules T et l'autre à cellules B, et six à huit cas d'épithélioma cutané basocellulaire ou spinocellulaire ont également été découverts chez des patients traités au razoxane.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Administré quotidiennement à des rates gravides au cours de l'organogenèse, le dexrazoxane s'est révélé toxique pour la femelle à des doses de 2 mg/kg, et embryotoxique ainsi que tératogène à des doses de 8 mg/kg. On a observé parmi les effets tératogènes survenus chez le rat des imperforations de l'anus, des microphthalmies et des anophtalmies. Chez les lapins, par ailleurs, c'est l'administration quotidienne de 5 mg/kg au cours de la période d'organogenèse qui s'est avérée toxique pour la femelle, et c'est la dose de 20 mg/kg qui s'est révélée embryotoxique et tératogène. Les effets tératogènes constatés chez le lapin ont compris plusieurs types de malformations ainsi que des cas d'agénésies de la vésicule biliaire et du lobe intermédiaire du poumon.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de produit of Dexrazoxane pour injection, Pfizer Canada Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 267046, Date de Révision : 11 avril, 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr DEXRAZOXANE POUR INJECTION

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **DEXRAZOXANE POUR INJECTION** et chaque fois que vous recevez une injection. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **DEXRAZOXANE POUR INJECTION** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

DEXRAZOXANE POUR INJECTION doit vous être administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques pour le traitement du cancer.

- **Myélosuppression** (diminution de l'activité de la moelle osseuse) : DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut nuire au fonctionnement de la moelle osseuse, ce qui peut réduire le nombre de certaines cellules dans votre sang et affaiblir votre système immunitaire. Vous pourriez alors être plus vulnérable aux maladies et aux infections.
- **Grossesse et allaitement** : Le traitement par DEXRAZOXANE POUR INJECTION pourrait être dangereux pour un bébé à naître.
 - Vous devez éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par DEXRAZOXANE POUR INJECTION. Utilisez une méthode contraceptive efficace.
 - Si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par DEXRAZOXANE POUR INJECTION prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
 - Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
 - On ignore si DEXRAZOXANE POUR INJECTION passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant votre traitement par DEXRAZOXANE POUR INJECTION.
- **Problèmes de foie ou de reins** : Si vous avez des problèmes de foie ou de reins, votre professionnel de la santé ajustera votre dose de DEXRAZOXANE POUR INJECTION. Il faudra analyser régulièrement vos cellules sanguines et le fonctionnement de votre foie et de vos reins.

Pourquoi utilise-t-on DEXRAZOXANE POUR INJECTION?

DEXRAZOXANE POUR INJECTION est utilisé chez les adultes pour prévenir ou réduire les lésions cardiaques causées par :

- un traitement par la doxorubicine chez les femmes atteintes d'un cancer du sein qui s'est propagé dans d'autres parties du corps.

DEXRAZOXANE POUR INJECTION n'est pas un médicament contre le cancer.

Comment DEXRAZOXANE POUR INJECTION agit-il?

DEXRAZOXANE POUR INJECTION traverse la membrane des cellules et protège le muscle cardiaque des dommages causés par des médicaments anticancéreux.

Quels sont les ingrédients de DEXRAZOXANE POUR INJECTION?

Ingrédient médicinal : dexrazoxane

Ingrédient non médicinal : acide chlorhydrique

DEXRAZOXANE POUR INJECTION se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

DEXRAZOXANE POUR INJECTION est une poudre lyophilisée pour injection. Il est offert dans des fioles de 250 mg ou de 500 mg.

N'utilisez pas DEXRAZOXANE POUR INJECTION dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au dexrazoxane, ou à tout autre ingrédient de DEXRAZOXANE POUR INJECTION ou à toute substance qui entre dans la composition du contenant.
- Vous avez moins de 18 ans.
- La doxorubicine ne fait pas partie des médicaments contre le cancer que vous recevez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir DEXRAZOXANE POUR INJECTION, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez des troubles du foie;
- vous avez des troubles des reins;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus;
- vous êtes enceinte, vous pensez l'être ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez.

Autres mises en garde

DEXRAZOXANE POUR INJECTION peut augmenter le risque :

- de cancer du sang (**leucémie myéloïde aigüe**);
- de caillots sanguins dans une veine ou une artère (**thromboembolie**).

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Bilan de santé et tests : Avant et pendant votre traitement par DEXRAZOXANE POUR INJECTION, vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé ainsi qu'au moment de mettre fin à ce traitement. Voici ce qu'il vous prescrira :

- des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de votre foie et de vos reins ainsi que la composition de votre sang;
- des tests d'imagerie pour vérifier le fonctionnement de votre cœur.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments

naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Dexrazoxane pour injection :

- Les médicaments employés pour traiter différents types de cancer, comme le fluorouracile et le cyclophosphamide.

Comment DEXRAZOXANE POUR INJECTION s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé mélangera DEXRAZOXANE POUR INJECTION à un liquide pour en faire une solution. Il vous injectera ensuite cette solution par perfusion intraveineuse rapide, c'est-à-dire dans une veine. Vous recevrez cette injection dans une clinique ou un établissement hospitalier.
- DEXRAZOXANE POUR INJECTION vous sera administré de 15 à 30 minutes avant le traitement par un médicament contre le cancer appelé doxorubicine.
- Votre professionnel de la santé prendra toutes les précautions nécessaires pour manipuler le médicament en toute sécurité. Il faut notamment porter des gants pour administrer ce traitement.

Dose habituelle

- **Adultes :** Votre professionnel de la santé déterminera la dose de DEXRAZOXANE POUR INJECTION qui vous convient.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé interrompe votre traitement, y mette fin ou en réduise la dose dans les situations suivantes :

- vous présentez des effets secondaires; ou
- votre maladie s'est aggravée.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DEXRAZOXANE POUR INJECTION, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DEXRAZOXANE POUR INJECTION?

Lorsque vous recevez DEXRAZOXANE POUR INJECTION, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- perte des cheveux
- nausées, vomissements et diarrhée
- fatigue
- diminution de l'appétit
- ulcères dans la bouche
- fièvre, infection
- rougeur des vaisseaux sanguins
- difficulté à avaler, sensation de brûlure à l'œsophage

- démangeaisons
- saignement
- enflure, rougeur et douleur au point d'injection
- réaction de la peau aux endroits où d'autres médicaments ont déjà été injectés

Dexrazoxane pour injection peut fausser les résultats des analyses sanguines. Si cela se produit, votre professionnel de la santé vous traitera en conséquence.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Myélosuppression (diminution importante de la production de globules et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignements, bleus, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection		✓	
Neurotoxicité (lésions au système nerveux) : agitation, vision floue, confusion, convulsions, difficultés à parler, étourdissements, hallucinations, maux de tête, difficulté à réfléchir, perte du contrôle des mouvements du corps, perte de mémoire, altération des fonctions mentales, nervosité, engourdissements et picotements, perte de vision, faiblesse musculaire, crise convulsive		✓	
FRÉQUENT			
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang comme il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes ou des pieds, toux, rétention de liquide, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, difficulté à faire un effort physique		✓	
Phlébite (enflure d'une veine) : douleur, sensibilité, rougeur ou enflure		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde aigüe (maladies caractérisées par la production de grandes quantités de cellules sanguines anormales) : fièvre, infection, tendance à saigner et à faire des bleus, essoufflement, sang dans l'urine ou les selles		✓	
INCONNU			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, perte de conscience, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	
Thromboembolie (caillot de sang dans une veine ou une artère) : douleur, sensibilité ou enflure dans un bras ou une jambe, chaleur ou rougeur de la peau, sensation de froideur, picotements ou engourdissement, pâleur de la peau, douleur ou spasme musculaire, faiblesse		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Votre professionnel de la santé se chargera de l'entreposage, de la manipulation et de la mise au rebut de DEXRAZOXANE POUR INJECTION.

- **Poudre sèche** : Conserver les fioles à une température de 15 à 30 °C.
- **Solution reconstituée** : Conserver tout au plus 30 minutes à la température ambiante ou 3 heures à une température de 2 à 8 °C.
- **Solution reconstituée et diluée** : Conserver tout au plus 1 heure à la température ambiante ou 4 heures à une température de 2 à 8 °C.

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

Pour en savoir plus sur DEXRAZOXANE POUR INJECTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.junopharma.com, ou peut être obtenu en composant le 1-800-363-0584.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Juno Pharma Canada Inc.
11177 Rue Hamon
Montreal, QC
H3M 3E4

Dernière révision : 06 juillet 2026