

## FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

Ces faits saillants ne comprennent pas tous les renseignements nécessaires à l'utilisation de DEXRAZOXANE POUR INJECTION de façon sécuritaire et efficace. Consultez les renseignements posologiques complets relatifs au DEXRAZOXANE POUR INJECTION.

DEXRAZOXANE pour injection, pour administration intraveineuse, approbation initiale des États-Unis : 1995

### INDICATIONS ET UTILISATION

Le DEXRAZOXANE pour injection est un agent cytoprotecteur indiqué pour réduire l'incidence et la gravité de la cardiomyopathie associée à l'administration de Doxorubicine chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant reçu une dose cumulative de Doxorubicine de 300 mg/m<sup>2</sup> et qui continueront à recevoir la Doxorubicine pour maintenir le contrôle de la tumeur. Ne pas utiliser de DEXRAZOXANE pour injection avec ouverture de Doxorubicine. (1)

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Reconstituer le contenu de la fiole et le diluer avant l'utilisation. (2.3)
- Administrer le DEXRAZOXANE pour injection par perfusion intraveineuse lente ou par injection rapide à partir d'un sac. (2.1, 2.3)
- Le rapport posologique recommandé de DEXRAZOXANE pour injection par rapport à la Doxorubicine est de 10:1 (p. ex., 500 mg/m<sup>2</sup> DEXRAZOXANE pour injection pour 50 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicine). Ne pas administrer de Doxorubicine avant le DEXRAZOXANE pour injection. (2.1)
- Réduire la dose de 50 % chez les patientes dont la clairance de la créatinine est < 40 ml/min (2.2, 8.7)

### FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES

Fioles à dose unique de 250 mg ou 500 mg sous forme de lyophilisats stériles sans pyrogène. (3)

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES COMPLETS	6	Effets indésirables	12.3 Pharmacocinétique
CONTENU		6.1 Expérience des essais cliniques	13
1 INDICATIONS ET UTILISATION	7	INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS	
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8	UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES	14
2.1 Dose recommandée		8.1 Grossesse	15
2.2 Modifications posologiques		8.3 Allaitement :	
2.3 Préparation et administration		8.4 Utilisation pédiatrique	
3 FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES		8.5 Utilisation gériatrique	
4 CONTRE-INDICATIONS		8.6 Femmes aptes à procréer	17
5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS		8.7 Insuffisance rénale	
5.1 Myélosuppression	10	SURDOSAGE	
5.2 Chimiothérapie concomitante	11	DESCRIPTION	
5.3 Toxicité cardiaque		12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	
5.4 Tumeurs malignes secondaires		12.1 Mécanisme d'action	
5.5 Toxicité embryo-fœtale			

## RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES COMPLETS

### 1 INDICATIONS ET UTILISATION

Le DEXRAZOXANE pour injection est indiqué pour réduire l'incidence et la gravité de la cardiomyopathie associée à l'administration de Doxorubicine chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant reçu une dose cumulative de Doxorubicine de 300 mg/m<sup>2</sup> et qui continueront de recevoir le traitement à la Doxorubicine pour préserver le contrôle de la tumeur. Ne pas utiliser avec le traitement par Doxorubicine [voir Mises en garde et précautions (5.2)].

### 2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 2.1 Dose recommandée

Administrer le DEXRAZOXANE pour injection en exerçant une perfusion intraveineuse lente ou par injection rapide à partir d'un sac.

Le ratio posologique recommandé du DEXRAZOXANE pour injection à la Doxorubicine est de 10:1 (p. ex. 500 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection à 50 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicine). Ne pas administrer de Doxorubicine avant le DEXRAZOXANE pour injection. Administrer la Doxorubicine dans les 30 minutes qui suivent la fin de la perfusion de DEXRAZOXANE pour injection.

#### 2.2 Modifications posologiques

**Posologie chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale :** Réduire la dose de DEXRAZOXANE pour injection chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée à grave (valeurs de clairance de la créatinine inférieures à 40 ml/min) de 50 % (DEXRAZOXANE pour injection à un rapport de Doxorubicine réduit à 5:1; comme 250 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection à 50 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicine) [Voir Utilisation dans populations particulières (8.6) et Pharmacologie clinique (12.3)].

**Dose chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique :** Étant donné qu'une réduction de la dose de Doxorubicine est recommandée en présence d'hyperbilirubinémie, la dose de DEXRAZOXANE pour injection est réduite proportionnellement (maintenir le rapport 10:1) chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

#### 2.3 Préparation et administration

### CONTRE-INDICATIONS

Le DEXRAZOXANE pour injection ne doit pas être utilisé avec des schémas chimiothérapeutiques autres que les anthracyclines. (4)

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Myélosuppression : Le DEXRAZOXANE pour injection peut augmenter les effets myélosuppressifs des agents chimiothérapeutiques. Effectuer une surveillance hématologique. (5.1)
- Toxicité embryo-fœtale : Peut entraîner des dommages pour le fœtus. Informer les femmes présentant un potentiel de reproduction du risque possible pour le fœtus. (5.5, 8.1)

### EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des études cliniques, le DEXRAZOXANE pour injection a été administré aux patientes recevant également des agents chimiothérapeutiques contre le cancer. La douleur à l'injection a été observée plus fréquemment chez les patientes recevant le DEXRAZOXANE pour injection que chez celles qui recevaient le placebo. (6.1)

Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, communiquez avec Mylan au 1 877 446-3679 (1 877 4-INFO-RX) ou avec la FDA au 1 800 FDA-1088 ou [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

- Allaitement : Cesser de prendre le médicament ou cesser d'allaiter. (8.3)

Voir la section 17 pour obtenir plus d'INFORMATION SUR LES CONSEILS AUX PATIENTES

Révisé : 4/2018

la perfusion de DEXRAZOXANE pour injection et avant qu'une période totale de 30 minutes ne soit écoulée (à partir du début de la perfusion de DEXRAZOXANE pour injection), l'injection intraveineuse de Doxorubicine doit être administrée.

## 3 FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES

Le DEXRAZOXANE pour injection est offert en ampoules à dose unique de 250 mg ou 500 mg sous forme de lyophilisats stériles sans pyrogène.

## 4 CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser de DEXRAZOXANE pour injection avec des schémas thérapeutiques de chimiothérapie non anthracycline.

## 5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

### 5.1 Myélosuppression

Le DEXRAZOXANE pour injection peut ajouter à la myélosuppression causée par des agents chimiothérapeutiques. Obtenir une formule sanguine complète avant et pendant chaque traitement, et administrer le DEXRAZOXANE pour injection et la chimiothérapie uniquement lorsque des paramètres hématologiques adéquats sont atteints.

### 5.2 Chimiothérapie concomitante

Utiliser le DEXRAZOXANE pour injection chez les patientes qui ont reçu une dose cumulative de Doxorubicine de 300 mg/m<sup>2</sup> et poursuivent avec la Doxorubicine. Ne pas utiliser dès le début de la chimiothérapie parce que le DEXRAZOXANE pour injection peut interférer avec l'activité antitumorale du schéma chimiothérapeutique. Dans un essai mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ont été traitées par fluorouracil, Doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) avec ou sans DEXRAZOXANE pour injection à partir de leur premier cycle de traitement par FAC, les patientes qui ont été réparties au hasard pour recevoir le DEXRAZOXANE pour injection présentaient un taux de réponse plus faible (48 % par rapport à 63 %) et un délai de progression plus court que les patientes réparties aléatoirement pour recevoir le placebo.

### 5.3 Toxicité cardiaque

Le traitement par le DEXRAZOXANE pour injection n'élimine pas complètement le risque de toxicité cardiaque causée par la anthracycline. Surveiller la fonction cardiaque avant et périodiquement pendant le traitement pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). En général, si les résultats des tests indiquent une détérioration de la fonction cardiaque associée à la Doxorubicine, il faut évaluer soigneusement les bienfaits du traitement continu par rapport au risque de produire des lésions cardiaques irréversibles.

### 5.4 Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs malignes secondaires comme la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et le syndrome myélodysplasique (SMD) ont été signalées dans le cadre d'études menées auprès de patientes pédiatriques ayant reçu du DEXRAZOXANE pour injection en association avec une chimiothérapie. Le DEXRAZOXANE pour injection n'est pas indiqué chez les patientes pédiatriques. Certaines patientes adultes qui ont reçu le DEXRAZOXANE pour injection en association avec des agents anticancéreux connus comme étant cancérigènes ont également développé des tumeurs malignes secondaires, y compris la LMA et le SMD.

Le Razoxane est le mélange racémique dont le Dexrazoxane est le S(+)-énantiomère. Des tumeurs malignes secondaires (principalement la leucémie myéloïde aiguë) ont été signalées chez des patientes traitées de façon chronique avec du razoxane oral. Chez ces patientes, la dose cumulative totale de razoxane variait de 26 grammes à 480 grammes et la durée du traitement était de 42 à 319 semaines. Un cas de lymphome T, un cas de lymphome B et six à huit cas de carcinome basocellulaire cutané ou de carcinome spinocellulaire ont également été signalés chez des patientes traitées par razoxane. L'administration à long terme de razoxane aux rongeurs a été associée à l'apparition de tumeurs malignes. [voir Toxicologie non clinique (13.1)].

### 5.5 Toxicité embryo-fœtale

Le DEXRAZOXANE pour injection peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. L'administration de Dexrazoxane au cours de la période d'organogenèse a entraîné une toxicité maternelle, une embryotoxicité et une tératogénicité chez les rats et les lapins à des doses significativement inférieures à la dose recommandée sur le plan clinique. [Voir Utilisation dans populations particulières (8.1)]. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Informez les femmes présentant un potentiel de reproduction d'éviter de devenir enceinte et d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement [Voir Utilisation dans populations particulières (8.6)].

## 6 Effets indésirables

### 6.1 Expérience des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux de réactions indésirables observés ne peuvent être directement comparés aux taux présents dans d'autres études et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique.

Le profil de réactions indésirables décrit dans cette section a été identifié dans le cadre d'études menées à double insu, avec répartition au hasard et contrôlées par placebo chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ont reçu la

**Préparation et manipulation de la solution de perfusion :** Le DEXRAZOXANE pour injection doit être reconstitué avec une solution injectable de lactate de sodium de 0,167 molaire (M/6) USP pour administrer une concentration de 10 mg de DEXRAZOXANE pour injection pour chaque ml de lactate de sodium. La solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse lente ou par perfusion intraveineuse lente à partir d'un sac. Après avoir terminé la perfusion de DEXRAZOXANE pour injection et avant qu'une période totale de 30 minutes ne soit écoulée (à partir du début de la perfusion de DEXRAZOXANE pour injection), l'injection intraveineuse de Doxorubicine doit être administrée.

Le Dexrazoxane reconstitué pour injection, lorsqu'il est transféré dans un sac de perfusion vide, est stable pendant 6 heures à partir de la reconstitution lorsqu'il est conservé à température ambiante contrôlée, entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F) ou au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). METTRE AU REBUT LES SOLUTIONS INUTILISÉES.

La solution reconstituée de DEXRAZOXANE pour injection peut être diluée avec une injection de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou une injection de dextrose à 5 %, USP, à une concentration de 1,3 à 5 mg/ml dans des poches de perfusion intraveineuse. Les solutions reconstituées sont stables pendant 6 heures à température ambiante contrôlée de 20 à 25 °C (68 à 77 °F) ou au réfrigérateur à température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). METTRE AU REBUT LES SOLUTIONS INUTILISÉES. Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler toute particule ou décoloration avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Les solutions contenant un précipité doivent être jetées. Faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation de la solution reconstituée. Il est recommandé d'utiliser des gants. Si le DEXRAZOXANE pour injection en poudre ou en solution entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et abondamment la zone exposée avec du savon et de l'eau. Suivre les procédures spéciales de manipulation et d'élimination.<sup>1</sup>

**Administration :** Ne jamais mélanger le DEXRAZOXANE pour injection avec d'autres médicaments. La solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse lente ou par perfusion intraveineuse lente à partir d'un sac. Après avoir terminé

combinaison du traitement de chimiothérapie facultative avec ou sans DEXRAZOXANE pour injection. La dose de Doxorubicine était de 50 mg/m<sup>2</sup> dans chacun de ces essais. Le traitement a été administré toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité cardiaque.

Les patientes participant à des essais cliniques ayant reçu le FAC avec DEXRAZOXANE pour injection ont présenté une leucopénie, une granulocytopenie et une thrombocytopenie plus sévères que les patientes ayant reçu un FAC sans DEXRAZOXANE pour injection [voir Mises en garde et précautions (5.1)].

Le tableau 1 ci-dessous énumère l'incidence des réactions indésirables chez les patientes recevant le FAC soit avec le DEXRAZOXANE pour injection, soit avec un placebo dans les études sur le cancer du sein. On note des effets indésirables qui se sont produits lors de la série 1 à 6 chez les patientes recevant le DEXRAZOXANE pour injection ou un placebo avec le FAC dès le début de leur premier traitement (colonnes 1 et 3, respectivement). Les effets indésirables survenus lors de la série 7 et au-delà pour les patientes ayant reçu un placebo avec le FAC pendant les six premiers traitements et qui ont ensuite reçu le DEXRAZOXANE pour injection ou le placebo avec FAC sont également affichés (colonnes 2 et 4, respectivement). Les effets indésirables énumérés ci-dessous dans le tableau 1 démontrent que la fréquence de réaction indésirable « douleur à l'injection » a été supérieure pour le DEXRAZOXANE pour injection dans le groupe d'injection, comparativement au placebo.

Tableau 1 :

Réaction indésirable	Pourcentage (%) des patientes atteintes d'un cancer du sein présentant une réaction			
	FAC + Dexrazoxane		FAC + placebo	
	Traitements 1 à 6 N = 413	Traitement ≥ 7 N = 102	Traitements 1 à 6 N = 458	Traitement ≥ 7 N = 99
Alopécie	94	100	97	98
Nausées	77	51	84	60
Vomissements	59	42	72	49
Fatigue/malaise	61	48	58	55
Anorexie	42	27	47	38
Stomatite	34	26	41	28
Fièvre	34	22	29	18
Infection	23	19	18	21
Diarrhée	21	14	24	7
Douleur à l'injection	12	13	3	0
Septicémie	17	12	14	9
Neurotoxicité	17	10	13	5
Striages/érythème	5	4	4	2
Phlébite	6	3	3	5
Œsophagite	6	3	7	4
Dysphagie	8	0	10	5
Hémorragie	2	3	2	1
Extravasation	1	3	1	2
Urticaire	2	2	2	0
Rappel de la réaction cutanée	1	1	2	0

## 7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée [voir Pharmacologie clinique (12.3)].

## 8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

### 8.1 Grossesse

**Sommaire des risques :** Le DEXRAZOXANE pour injection peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. L'administration de Dexrazoxane a entraîné une toxicité maternelle, une embryotoxicité et une tératogénicité chez les rats et les lapins à des doses significativement inférieures à la dose recommandée sur le plan clinique. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus [consultez la section Avertissements et précautions (5.5)].

**Données animales :** Le Dexrazoxane a entraîné une toxicité maternelle chez les rats à des doses ≥ 2 mg/kg (1/40 de la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>) et de l'embryotoxicité et de la tératogénicité à 8 mg/kg (environ 1/10 la dose humaine en mg/m<sup>2</sup>) lorsqu'administré quotidiennement aux rates gravides pendant la période d'organogenèse. Les effets tératogènes chez le rat comprenaient l'imperforation de l'anus, la microphthalmie et l'anophtalmie. Dans le cas où la progéniture s'est développée jusqu'à majorité, la fertilité était altérée chez les rats mâles et femelles traités in utero pendant l'organogenèse à 8 mg/kg. Chez les lapins, des doses quotidiennes de ≥ 5 mg/kg (soit environ 1/10 de la dose humaine sur une base mg/m<sup>2</sup>) durant la période de l'organogenèse ont provoqué la toxicité maternelle et des doses de 20 mg/kg (soit 1/2 de la dose humaine sur une base mg/m<sup>2</sup>) étaient embryotoxiques et tératogéniques. Les effets tératogènes chez le lapin comprenaient plusieurs malformations squelettiques telles que de courtes queues, des malformations thoraciques et des côtes, ainsi que des variations des tissus mous, incluant les zones hémorragiques sous-cutanées, oculaires et cardiaques, ainsi que l'agénésie de la vésicule biliaire et du lobe intermédiaire des poumons.

### 8.2 Allaitement :

On ignore si le Dexrazoxane ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'en raison du risque de réactions indésirables graves du Dexrazoxane chez les nourrissons allaités, on doit choisir de cesser d'allaiter ou choisir l'arrêt du traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 8.3 Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du Dexrazoxane chez les enfants n'ont pas été établies [voir Mises en garde et précautions (5.4)].

### 8.4 Utilisation gériatrique

Les études cliniques sur le DEXRAZOXANE pour injection n'incluaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Une autre expérience clinique indique qu'aucune différence dans les réponses entre les personnes âgées et les patientes plus jeunes n'a été signalée. En général, il faut faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose pour une patiente âgée, soit en commençant à l'extrémité inférieure de la plage posologique, de façon à refléter la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de la maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

### 8.5 Femmes aptes à procréer

**Contraception :** Le DEXRAZOXANE pour injection peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Il faut aviser les femmes présentant un potentiel de reproduction d'éviter de devenir enceinte et d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement [Voir Utilisation dans les populations particulières (8.1)].

### 8.6 Insuffisance rénale

Une exposition accrue au Dexrazoxane peut survenir chez les patientes présentant une fonction rénale compromise. Réduire la dose de DEXRAZOXANE pour injection de 50 % chez les patientes présentant des valeurs de clairance de la créatinine < 40 ml/min [voir Posologie et administration (2.2) et Pharmacologie clinique (12.3)].

## 9 SURDOSAGE

Il n'y a aucune donnée sur la surdose dans les essais cardioprotecteurs; la dose maximale administrée pendant les essais de protection cardioprotectrice était de 1 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines.

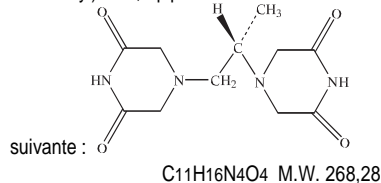
Aucune étude de disposition avec le DEXRAZOXANE pour injection n'a été menée chez des patientes atteintes d'un cancer sous dialyse, mais la rétention d'une importante fraction posologique (HH > 0,4) du médicament inchangé dans la réserve de plasma, un minimum de partitionnement ou de liaison tissulaire, et la disponibilité de plus de 90 % des concentrations de médicament systémique sous forme non liée indiquent qu'une élimination à l'aide d'une dialyse péritonéale ou d'une hémodialyse conventionnelle serait possible.

Il n'y a pas d'antidote connu pour le Dexrazoxane. Les cas de surdosage soupçonnés doivent être pris en charge avec de bons soins de soutien jusqu'à ce que la résolution de la myélosuppression et des problèmes connexes soit complète. La prise en charge de la surdose doit comprendre le traitement des infections, la régulation des liquides et le maintien des besoins nutritionnels.

## 10 DESCRIPTION

Le DEXRAZOXANE pour injection, un agent cardioprotecteur utilisé conjointement avec la Doxorubicine, est un lyophilisant stérile sans pyrogène destiné à l'administration intraveineuse.

Chimiquement, le Dexrazoxane est (S)-4,4'-(1-méthyl-1,2-ethanediylo)bis-2,6-pipérazinédione. La formule structurelle est la



Le Dexrazoxane, un agent chélatant intracellulaire, est un dérivé de l'EDTA. Le Dexrazoxane est une poudre ou un pain lyophilisé de couleur blanc à blanc cassé ou rose pâle qui fond entre 191 et 197 °C. Il est modérément soluble dans l'eau et le HCl 0,1 N, légèrement soluble dans l'éthanol et le méthanol, et pratiquement insoluble dans les solvants organiques non polaires. Le pKa est 2,1. Le Dexrazoxane a un coefficient de partage octanol/eau de 0,025 et se dégrade rapidement au-dessus d'un pH de 7,0.

Chaque fiole de 250 mg contient une quantité de chlorhydrate de Dexrazoxane équivalente à 250 mg de Dexrazoxane. L'acide chlorhydrique, NF, est ajouté pour ajuster le pH. Lorsque reconstitué selon les directives du flacon de 25 ml de 0,167 molaire (M/6) de lactate de sodium injectable, avec diluant USP fourni, chaque ml contient 10 mg de Dexrazoxane. Le pH de la solution résultante est de 3,5 à 5,5.

Chaque fiole de 500 mg contient une quantité de chlorhydrate de Dexrazoxane équivalente à 500 mg de Dexrazoxane. L'acide chlorhydrique, NF, est ajouté pour ajuster le pH. Lorsque reconstitué selon les directives du flacon de 50 ml de 0,167 molaire (M/6) de lactate de sodium injectable, USP, chaque ml contient : 10 mg de Dexrazoxane. Le pH de la solution résultante est de 3,5 à 5,5.

## 11 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 11.1 Mode d'action

Le mécanisme par lequel le DEXRAZOXANE pour injection exerce son activité cytoprotectrice n'est pas entièrement compris. Le Dexrazoxane est un dérivé cyclique de l'EDTA qui pénètre les membranes cellulaires. Les résultats des études de laboratoire suggèrent que le Dexrazoxane subit une conversion intracellulaire vers un agent chélatant ouvert de cycle qui interfère avec la génération de radicaux libres médiée par le fer qu'on croit responsable, en partie, de la cardiomyopathie induite par l'anthracycline.

### 11.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du Dexrazoxane a été étudiée chez des patientes atteintes d'un cancer avancé présentant une fonction rénale et hépatique normale. La pharmacocinétique du Dexrazoxane peut être adéquatement décrite par un modèle ouvert à deux compartiments avec élimination de premier ordre. Le Dexrazoxane a été administré en perfusion de 15 minutes sur une plage posologique de 60 à 900 mg/m<sup>2</sup> avec 60 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicine et à une dose fixe de 500 mg/m<sup>2</sup> avec 50 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicine. La cinétique de l'élimination du Dexrazoxane est indépendante de la dose, comme l'illustre la relation linéaire entre la zone sous les courbes de la concentration plasmatique et les doses administrées allant de 60 à 900 mg/m<sup>2</sup>. La concentration plasmatique maximale moyenne de Dexrazoxane était de 36,5 µg/ml à 15 minutes après l'administration intraveineuse d'une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection de 15 à 30 minutes avant la dose de 50 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicine. Les paramètres pharmacocinétiques importants du Dexrazoxane sont résumés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Résumé de la moyenne (% CVa) Paramètres pharmacocinétiques du Dexrazoxane à un rapport posologique de 10:1 de Dexrazoxane pour injection : Doxorubicine

Dose de Doxorubicine (mg/m <sup>2</sup> )	Dose de DEXRAZOXANE pour injection (mg/m <sup>2</sup> )	Nombre de sujets	Demi-vie d'élimination (h)	Clairance plasmatique (L/h/m <sup>2</sup> )	Clairance rénale (L/h/m <sup>2</sup> )	<sup>b</sup> Volume de distribution (L/m <sup>2</sup> )
50	500	10	2,5 (16)	7,88 (18)	3,35 (36)	22,4 (22)
60	600	5	2,1 (29)	6,25 (31)	---	22,0 (55)

<sup>a</sup> Coefficient de variation

<sup>b</sup> Volume de distribution à l'état d'équilibre

**Distribution :** Après une phase de distribution rapide (0,2 à 0,3 heure), le Dexrazoxane atteint l'équilibre postdistribution dans les 2 à 4 heures. Le volume moyen estimé de distribution du Dexrazoxane est de 22,4 L/m<sup>2</sup> après 500 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection suivie de 50 mg/m<sup>2</sup> de la Doxorubicine, suggérant la distribution dans toute la masse hydrique (25 L/m<sup>2</sup>).

*In vitro* des études ont démontré que le Dexrazoxane n'est pas lié aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme :** Les études qualitatives sur le métabolisme avec le Dexrazoxane ont confirmé la présence du médicament inchangé, un produit de clivage diacide-diamide et deux anneaux monogrades-monoamide dans l'urine des animaux et de l'homme. Les concentrations de métabolites n'ont pas été mesurées dans les études pharmacocinétiques.

**Excrétion :** L'excrétion urinaire joue un rôle important dans l'élimination du Dexrazoxane. 42 % de la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection a été excrétée dans l'urine. Clairance rénale moyenne de 3,35 L/h/m<sup>2</sup> après la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection suivie de 50 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicine.

### Populations particulières :

**Enfants :** La pharmacocinétique suivant l'administration de DEXRAZOXANE pour injection n'a pas été évaluée chez les patientes pédiatriques.

**Effet de l'insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du Dexrazoxane a été évaluée après une perfusion IV unique de 15 minutes de 150 mg/m<sup>2</sup> de DEXRAZOXANE pour injection. La clairance de Dexrazoxane a été réduite chez les sujets atteints de dysfonction rénale. Comparativement aux témoins, la valeur moyenne de l'ASC<sub>0-inf</sub> était deux fois plus élevée chez les sujets présentant une dysfonction rénale modérée (CLCR de 30 à 50 ml/min) à grave (CLCR < 30 ml/min). La modélisation a démontré que l'exposition équivalente (ASC<sub>0-inf</sub>) pouvait être obtenue si la posologie était réduite de 50 % chez les sujets dont les valeurs de clairance de la créatinine étaient < 40 ml/min par comparaison avec le groupe de contrôle (CLCR > 80 ml/min) [voir Utilisation dans des populations particulières (8.7) et Posologie et administration (2.2)].

**Effet de l'insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique après l'administration de DEXRAZOXANE pour injection n'a pas été évaluée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Le DEXRAZOXANE pour injection dépend de la dose de Doxorubicine. [voir Posologie et administration (2.2)].

**Interactions médicamenteuses :** Il n'y a eu aucun changement significatif dans les cellules pharmacocinétiques de la Doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) et son métabolite prédominant, le doxorubicinol, en présence de Dexrazoxane (500 mg/m<sup>2</sup>) dans une étude croisée sur des patientes atteintes de cancer.

## 12 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### 12.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée sur le Dexrazoxane chez les animaux. Néanmoins, une étude menée par le National Cancer Institute a signalé que l'administration à



long terme du razoxane (le mélange racémique de Dexrazoxane, d'ICRF-187 et de son énantiomère ICRF-186) est associée à l'apparition de tumeurs malignes chez les rats et possiblement chez les souris [voir Mises en garde et précautions (5.4)].

Le Dexrazoxane n'a démontré aucune mutagénicité lors du test de mutation inverse bactérienne (Ames), mais il a été jugé clastogène pour les lymphocytes humains *in vitro* et aux érythrocytes de la moelle osseuse de souris *in vivo* (test du micronoyau). Sur la base des effets observés dans les études de toxicologie à doses répétées, le DEXRAZOXANE pour injection peut nuire à la fertilité chez les patients masculins. L'atrophie testiculaire a été observée après l'administration de Dexrazoxane à des doses aussi faibles que 30 mg/kg par semaine pendant 6 semaines chez les rats (1/3 de la dose humaine sur une base de mg/m<sup>2</sup>) pouvant atteindre 20 mg/kg par semaine pendant 13 semaines chez les chiens (approximativement égale à la dose humaine sur une base de mg/m<sup>2</sup>).

### 13 ÉTUDES CLINIQUES

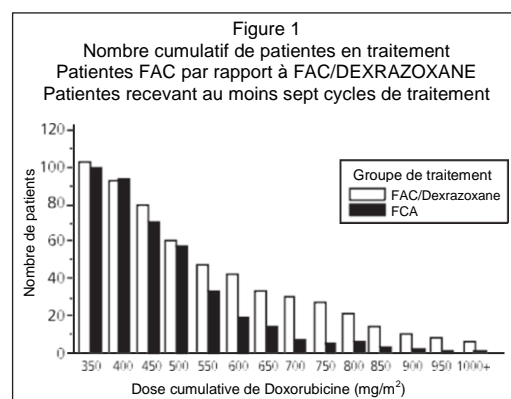
La capacité du DEXRAZOXANE pour injection à prévenir/réduire l'incidence et la gravité de la cardiomyopathie induite par la Doxorubicine a été évaluée dans le cadre de trois études prospectivement aléatoires et contrôlées par placebo. Dans ces études, les patientes ont été traitées par un schéma contenant de la Doxorubicine et soit par le DEXRAZOXANE pour injection, soit le placebo, à partir du premier cycle de chimiothérapie. Aucune restriction n'a été observée quant à la dose cumulative de Doxorubicine. La fonction cardiaque a été évaluée par la mesure du FEVG, effectuée grâce à des examens de ventriculographie isotopique (MUGA) au repos et par des évaluations cliniques. Les patientes recevant le DEXRAZOXANE pour injection présentaient des diminutions moyennes significativement inférieures par rapport aux valeurs initiales et des incidences plus faibles d'insuffisance cardiaque congestive que le groupe témoin; cependant, dans le cadre de la plus grande étude, les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé recevant du DEXRAZOXANE pour injection présentaient un taux de réponse plus faible (48 % par rapport à 63 %) et un délai de progression plus court que les patientes ayant reçu le FAC plutôt que le placebo.

Dans les essais cliniques, les patientes initialement réparties aléatoirement pour recevoir le placebo ont reçu le DEXRAZOXANE pour injection après une dose cumulative de Doxorubicine supérieure à 300 mg/m<sup>2</sup>. Des analyses historiques rétrospectives ont démontré que le risque de subir un événement cardiaque (voir le tableau 3 pour la définition) à une dose cumulative de Doxorubicine supérieure à 300 mg/m<sup>2</sup> a été plus important chez les patientes qui n'ont pas reçu le DEXRAZOXANE pour injection au septième traitement d'AVFAC que chez les patientes ayant reçu le DEXRAZOXANE pour injection (HR = 13,08; IC à 95 % : 3,72, 46,03; p < 0,001). Dans l'ensemble, 3 % des patientes traitées par DEXRAZOXANE pour injection ont développé une ICC comparativement à 22 % chez les patientes qui n'ont pas reçu le DEXRAZOXANE pour injection.

#### Tableau 3 : Définition des événements cardiaques

- Apparition d'insuffisance cardiaque congestive, définie comme présentant deux des éléments suivants ou plus :
  - Cardiomégalie par radiographie
  - Râles basiliaires
  - Gallop S3
  - Dyspnée nocturne paroxystique et/ou orthopnée et/ou dyspnée importante à l'effort.
- Déclin par rapport aux valeurs initiales de la FEVG de ≥ 10 % et de la limite inférieure de la normale pour l'établissement.
- Diminution du FEVG ≥ 20 % par rapport à la valeur de référence.
- Diminution du FEVG à ≥ 5 % sous la limite inférieure de la normale pour l'établissement.

La figure 1 montre le nombre de patientes encore traitées à des doses à augmentation cumulative.



### 14 RÉFÉRENCES

- « OSHA Hazardous Drugs ». OSHA <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>.

### 15 COMMENT L'ÉQUIPEMENT EST FOURNI/ENTREPOSÉ ET MANIPULÉ

Le DEXRAZOXANE pour injection est offert dans les formes suivantes sous forme de lyophilisants stériles sans pyrogène.

NDC 67457-207-25

Flacon à dose unique de 250 mg avec un sceau à rabat vert, dans un emballage à dose unique. [Cet emballage contient également une fiole de 25 mL de 0,167 molaire (M/6) de lactate de sodium injectable, USP, comme diluant.]

NDC 67457-208-50

Flacon à dose unique de 500 mg avec sceau à capuchon bleu, emballé dans des emballages simples. [Cet emballage contient également une fiole de 50 mL de 0,167 molaire (M/6) de lactate de sodium injectable, USP, comme diluant.]

**Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F). [Voir la température ambiante contrôlée - USP.]** Les solutions reconstituées de DEXRAZOXANE pour injection sont stables pendant 6 heures à température ambiante contrôlée ou au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). METTRE AU REBUT LES SOLUTIONS INUTILISÉES.

Suivre les procédures spéciales de manipulation et d'élimination.<sup>1</sup>

### 16 RENSEIGNEMENTS SUR LES POINTS À EXPLIQUER AUX PATIENTES

#### 16.1 Myélosuppression

Le traitement par le DEXRAZOXANE pour injection est associé à une leucopénie, une neutropénie et une thrombocytopénie. Effectuer une surveillance hématologique [voir Mises en garde et précautions (5.1)].

#### 16.2 Toxicité embryofœtale

Conseiller aux patientes en matière de planification et de prévention de la grossesse. Informer les patientes présentant un potentiel de reproduction de la possibilité que le DEXRAZOXANE pour injection puisse causer des dommages au fœtus et conseiller l'utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement [voir Mises en garde et précautions (5.5) et Utilisation dans des populations particulières (8.1, 8.6)].



Fabriqué pour : Mylan Institutional LLC Rockford, IL 61103  
U.S.A.

Fabriqué par :

Gland Pharma Limited

D.P. Pally, Dundigal Post Hyderabad-500 043, India

N° de code : AP/DRUGS/103/97

Révisé : 4/2018

MI:DEXRIJ:R5

LEA-019334-04