

MONOGRAPHIE

Pr **ZINECARD^{MD}**

Dexrazoxane pour injection

Fioles de 250 mg et de 500 mg

Stérile

Agent cardioprotecteur

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
30 mars 2015

M.D. de Pharmacia Inc.
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc. 2015

N° de contrôle : 179813

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	2
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	2
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	2
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
STABILITÉ ET CONSERVATION	14
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

Pr ZINECARD^{MD}

Dexrazoxane pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Présentation <u>Poudre lyophilisée</u> Fioles à doses uniques de 250 ou 500 mg Concentration nominale 10 mg/mL Teneur 250 mg/25 mL et 500 mg/50 mL	<i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZINECARD (dexrazoxane) 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.

ZINECARD ne doit être utilisé que dans les schémas chimiothérapeutiques 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. ZINECARD ne doit être administré qu'après une vérification de la bonne tolérance d'une dose complète de doxorubicine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques de ZINECARD n'ont pas inclus suffisamment de patients de 65 ans et plus pour établir s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

Enfants (< 18 ans) : ZINECARD n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).

CONTRE-INDICATIONS

- ZINECARD (dexrazoxane) ne doit pas être utilisé en tant qu'agent chimiothérapeutique.
- ZINECARD est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au dexrazoxane ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Il ne faut pas utiliser ZINECARD en association avec un schéma thérapeutique qui ne comprend pas d'anthracyclines.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ZINECARD (dexrazoxane) est un médicament puissant, et les seuls les médecins connaissant bien les antinéoplasiques devraient l'utiliser.

- **Myéлоdépression : ZINECARD peut amplifier les effets myéлоdépressifs des agents chimiothérapeutiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie; Système immunitaire; et Surveillance et épreuves de laboratoire).**
- **Toxicités embryonnaire et foétale : ZINECARD 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).**
- **Insuffisance rénale : Il est recommandé d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**
- **Insuffisance hépatique : L'emploi de ZINECARD n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et Surveillance et épreuves de laboratoire).**
- **ZINECARD (dexrazoxane) ne doit pas être administré à une dose supérieure à 500 mg/m².**

Généralités

ZINECARD 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.

ZINECARD ne doit être administré qu'après une vérification de la bonne tolérance d'une dose complète du schéma chimiothérapique contenant de la doxorubicine. ZINECARD 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.

Il est important de respecter la posologie recommandée dans la monographie (selon un rapport de 10:1), car l'administration de ZINECARD 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 ZINECARD après 6 cycles de chimiothérapie. Elle a permis néanmoins d'observer que ZINECARD 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 ZINECARD. Il ne faut donc pas retarder l'administration de ZINECARD au-delà du septième cycle de chimiothérapie.

Carcinogenèse 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. ZINECARD n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Système cardiovasculaire

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

Hématologie

ZINECARD (dexrazoxane) peut **amplifier** la myélodépression provoquée par les agents chimiothérapiques. ZINECARD 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.

Fonction hépatique/biliaire/hépatique

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de ZINECARD n'a pas été évaluée chez des patients qui présentent une insuffisance hépatique. La dose de ZINECARD 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 ZINECARD en conséquence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (*voir* 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 ZINECARD. Étant donné que ZINECARD (dexrazoxane) sera toujours utilisé en association avec des médicaments cytotoxiques, une surveillance attentive des patients s'impose. Les effets myélodépressifs des posologies recommandées de ZINECARD sont légers, mais ils peuvent s'ajouter à l'action myélodépressive des agents chimiothérapeutiques.

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 ZINECARD de moitié (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sensibilité/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.

Fonction sexuelle et reproduction

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

Populations particulières

Femmes enceintes : Lorsqu'il est administré à la femme enceinte, ZINECARD 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* RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Toxicologie).

ZINECARD 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.

Femmes qui allaitent : Il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter durant un traitement par ZINECARD.

On ne sait pas si ZINECARD 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**.

Enfants (< 18 ans) : ZINECARD 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 chimiothérapeutique 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, de la cyclophosphamide).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques de ZINECARD 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

- Étant donné que les effets myélodépressifs de ZINECARD 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* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie; Système immunitaire *et* RÉACTIONS 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* MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système 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* MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique *et* 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* MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Fonction rénale *et* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

ZINECARD (dexrazoxane) 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 1 compare l'incidence des effets indésirables survenus lors d'essais réalisés chez les personnes atteintes d'un cancer du sein recevant ZINECARD ou un placebo.

Tableau 1 – POURCENTAGE DE PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN QUI PRÉSENTENT UN EFFET INDÉSIRABLE		
EFFET INDÉSIRABLE	<u>FAC + ZINECARD</u> N = 244 (%)	<u>FAC + PLACEBO</u> 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 + ZINECARD que dans le groupe FAC + placebo. Le taux d'abandon précoce a toutefois été plus élevé parmi les patients recevant ZINECARD que parmi ceux qui prenaient le placebo.

Myélodépression : Une granulocytopénie 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 ZINECARD 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 + ZINECARD 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 + ZINECARD et FAC + placebo.

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 + ZINECARD 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

Interactions médicament-médicament

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec certains aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi si le médicament interagissait avec certaines herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si le médicament a un effet sur les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ZINECARD (dexrazoxane) 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 ZINECARD reconstituée 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, conformément aux directives énoncées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution.

Posologie recommandée et réglage posologique

Le rapport ZINECARD:doxorubicine recommandé est de 10:1 (p. ex., 500 mg/m² de ZINECARD:50 mg/m² de doxorubicine) (*voir* 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 ZINECARD 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 ZINECARD:doxorubicine recommandé est de 5:1 (p. ex., 250 mg/m² de ZINECARD: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) :

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

Administration

- Après avoir été diluée avec du lactate de Ringer injectable, la solution reconstituée **DOIT** être administrée par perfusion intraveineuse rapide. **NE PAS ADMINISTRER LA SOLUTION SOUS FORME DE BOLUS INTRAVEINEUX.** Administrer la solution diluée de ZINECARD pendant 15 minutes, avant d'administrer la doxorubicine. Administrer la doxorubicine dans les 30 minutes qui suivent la fin de la perfusion de ZINECARD.
- ZINECARD ne doit être administré qu'après une vérification de la bonne tolérance d'une dose complète du schéma chimiothérapique qui contient de la doxorubicine.

- ZINECARD ne doit être administré que s'il n'est pas nécessaire de réduire la dose des agents chimiothérapeutiques, ni de retarder l'administration de la dose, deux fois de suite, en raison d'une myélodépression ou d'autres manifestations de toxicité.
- ZINECARD ne doit être administré que dans les cas de réponse partielle ou, à tout le moins, de stabilisation de la maladie.

Reconstitution

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

La solution ZINECARD reconstituée doit faire l'objet d'une dilution additionnelle en vue de son administration par perfusion intraveineuse rapide. NE PAS ADMINISTRER LA SOLUTION SOUS FORME DE BOLUS INTRAVEINEUX.

Tableau de reconstitution

Format de la fiole	Diluant (eau stérile pour injection) à ajouter à la fiole (mL)	Volume disponible approximatif (mL)	Concentration nominale (mg/mL)
250 mg	25	25*	10
500 mg	50	50*	10

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

Reconstituer le contenu de la fiole avec de l'eau stérile pour injection, USP, selon les directives qui figurent dans le tableau précédent. La solution ZINECARD 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 à 3,0. JETER TOUTE SOLUTION INUTILISÉE (*voir* STABILITÉ ET CONSERVATION).

Dilution après la reconstitution : La solution ZINECARD 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* STABILITÉ ET CONSERVATION).

Conservation

Voir STABILITÉ ET CONSERVATION, Solution reconstituée et diluée.

Incompatibilité

ZINECARD ne peut être mélangé avec d'autres médicaments que s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 ZINECARD (dexrazoxane) 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 ZINECARD 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 myélocytopénie 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ZINECARD (dexrazoxane) est un dérivé cyclique de l'EDTA qui, contrairement à celui-ci, traverse facilement la membrane cellulaire. Il a été démontré que ZINECARD est en mesure de protéger le myocarde des effets cardiotoxiques des anthracyclines. Le mécanisme par lequel ZINECARD 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.

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 ZINECARD d'une durée de 15 minutes. ZINECARD 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 ZINECARD n'est pas lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation : La clairance plasmatique de ZINECARD s'effectue par voie rénale et extra-rénale. La composante extra-rénale est principalement d'ordre métabolique. Les études qualitatives du métabolisme de ZINECARD 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.

Excrétion : Les valeurs moyennes (\pm écart type; min.-max.) de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2,\lambda_2}$) 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 ZINECARD 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' ASC_{0-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 (ASC_{0-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).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Produit non reconstitué

ZINECARD (dexrazoxane) 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* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut préparer et manipuler la solution reconstituée avec précaution, et il est recommandé de porter des gants. Si la poudre ou la solution de ZINECARD (dexrazoxane) 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 ZINECARD 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.

Élimination des déchets

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.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ZINECARD (dexrazoxane) 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.

Fiole de 250 mg : Chaque fiole contient 250 mg de dexrazoxane. Le pH est ajusté à l'aide d'acide chlorhydrique NF.

Fiole de 500 mg : Chaque fiole contient 500 mg de dexrazoxane. Le pH est ajusté à l'aide d'acide chlorhydrique NF.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

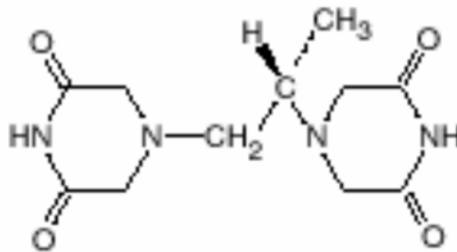
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Dexrazoxane

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

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₁₁H₁₆N₄O₄ et 268,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : ZINECARD (dexrazoxane) est un agent stérile, lyophilisé, parentéral et cardioprotecteur destiné à être utilisé en association avec les anthracyclines. Il 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.

ESSAIS CLINIQUES

Une série d'essais prospectifs ont établi que ZINECARD permet de prévenir la cardiomyopathie provoquée par la doxorubicine ou d'en réduire l'incidence et la gravité. Dans ces essais, les patients ont été soumis à une chimiothérapie contenant de la doxorubicine et ont reçu dès le premier traitement soit ZINECARD, 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). Dans le groupe ZINECARD, 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 essais ont également évalué l'effet de l'ajout de ZINECARD sur l'efficacité antitumorale des schémas chimiothérapeutiques.

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 ZINECARD 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. ZINECARD, 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 ZINECARD, 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.

Deux des essais avec répartition aléatoire effectués chez des patientes atteintes de cancer du sein portant sur l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie FAC en association avec ZINECARD ou un placebo, ont été modifiés 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 ZINECARD 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. Les analyses de ces essais modifiés ont indiqué que ZINECARD 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 ZINECARD à partir du septième traitement de FAC.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Il a été démontré que le dexrazoxane combat efficacement la cardiotoxicité induite par les anthracyclines chez la souris, le rat, le hamster, le cobaye, le lapin, le chien et la truie miniature. Le modèle de la souris de Bertazzoli a été utilisé pour créer une cardiomyopathie sur plusieurs semaines. Pour ce faire, l'anthracycline a été injectée par voie intraveineuse (i.v.) à des souris suisses (ICRF) deux fois par semaine au cours des semaines 1, 2, 5, 6 et 7. L'administration de dexrazoxane (dans un rapport de doses de 5, 10, 15, et 20 à 1) immédiatement avant l'administration de la doxorubicine (4 mg/kg) a réduit significativement l'incidence de la cardiomyopathie (la gravité de celle-ci étant exprimée par un score variant entre 1 et 4). Une réduction significative de l'incidence des lésions graves à modérées (score ≥ 2) a été observée lors de l'administration de dexrazoxane dans un rapport de doses de 5:1 (64 %), et une réduction complémentaire a été obtenue par

augmentation de ce rapport à 10:1 (26 %). L'effet cardioprotecteur de la doxorubicine à des rapports de 15:1 et 20:1 a été semblable à celui du rapport 10:1.

Une action cardioprotectrice similaire a été observée chez les souris traitées soit à l'épirubicine, soit à l'idarubicine. La cardiotoxicité initiale a été moins grave avec l'épirubicine (5 mg/kg) qu'avec la doxorubicine. L'effet cardioprotecteur du dexrazoxane était le même dans des rapports de doses de 5:1, 10:1 et 20:1; ces rapports ont par contre été plus efficaces que le rapport 1:1. Il est intéressant de remarquer qu'à un rapport de 5:1, la cardioprotection était égale à celle observée aux autres rapports. Chez les souris traitées par 1 mg/kg d'idarubicine, le dexrazoxane s'est révélé cardioprotecteur lors de son administration dans des rapports de dose de 5:1, 10:1 et 20:1.

Le dexrazoxane a également amélioré la cardiotoxicité causée par le mitoxantrone chez la souris, mais de façon moins nette que celle due aux autres anthracyclines. Le mitoxantrone, administré à raison de 1,5 mg/kg i.v. et selon le schéma posologique de Bertazzoli, a entraîné une cardiomyopathie légèrement moins grave que celle causée par la doxorubicine administrée à la dose de 4 mg/kg. Une réduction significative de la cardiomyopathie induite par le mitoxantrone a été constatée à des doses de 30 mg/kg et de 15 mg/kg de dexrazoxane.

Dans les essais mentionnés ci-dessus réalisés chez la souris, des examens hématologiques, histopathologiques et sériques sur des organes majeurs ont révélé des effets toxiques non cardiaques des anthracyclines, dont une inhibition de l'accroissement pondéral ainsi que des modifications histomorphologiques au niveau des reins et du foie. Le dexrazoxane n'a pas modifié de façon appréciable les autres effets toxiques des anthracyclines.

Le dexrazoxane a produit un effet cardioprotecteur similaire et lié à la dose lors de son administration chez le rat dans des rapports de doses de 5:1, 10:1 et 20:1. Il avait été injecté 30 minutes avant l'administration par voie intraveineuse (une fois par semaine et pendant 7 semaines consécutives) de doxorubicine et d'épirubicine (1 mg/kg).

L'action cardioprotectrice du dexrazoxane a été démontrée de façon convaincante chez le chien beagle. Du dexrazoxane a été administré à des chiens beagle toutes les 3 semaines, à raison de 25 mg/kg i.v., 15 minutes avant l'injection i.v. de 1,75 mg/kg de doxorubicine. Tous les chiens (n = 8) qui n'avaient reçu que de la doxorubicine sont décédés au bout de 7 ou 8 traitements.

Par contre, ceux qui avaient reçu l'association de doxorubicine et de dexrazoxane étaient toujours vivants après 20 traitements (67 semaines). Les analyses histologiques ont révélé que tous les chiens (100 %) qui n'avaient reçu que de la doxorubicine présentaient des signes d'altération cardiaque sévère (score de 3+ sur une échelle de gravité allant de 0 à 4). Par contre, il a été constaté que, parmi les chiens qui avaient reçu l'association médicamenteuse (n = 8), 50 % ne présentaient aucune altération cardiaque, 25 % avaient un score de 1 et les 25 % restants, un score de 2.

Les chiens soumis à un prétraitement au dexrazoxane avaient reçu des doses cumulatives de doxorubicine beaucoup plus élevées (35 à 43,75 mg/kg) que les chiens qui n'avaient été traités qu'à la doxorubicine (12,25 à 14 mg/kg). Pourtant, leurs scores moyens sur l'échelle de gravité cardiomyopathique étaient significativement moindres (0,75 versus 3).

L'action cardioprotectrice du dexrazoxane semble dépendre fortement du moment d'administration du produit : elle est en effet optimale si l'injection a lieu entre 30 minutes avant et 15 minutes après l'administration de la doxorubicine. Les essais effectués chez la souris ont toutefois démontré un maintien de l'effet cardioprotecteur lorsque le dexrazoxane était injecté par voie i.v. entre 2 heures avant et 1 heure après l'administration de la doxorubicine. Une administration simultanée du dexrazoxane a également procuré une cardioprotection maximale chez des souris traitées par la doxorubicine.

Le dexrazoxane est destiné à être utilisé au cours des chimiothérapies à base d'anthracyclines utilisées seules ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques.

Dans plusieurs essais portant sur des tumeurs expérimentales chez la souris, dont des leucémies et des tumeurs solides, on a constaté que le dexrazoxane ne possédait que peu d'activité antitumorale, voire aucune, lorsqu'il était utilisé en association avec les agents cytotoxiques suivants : doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, mitoxantrone, 5-fluorouracile, cyclophosphamide, bléomycine, cisplatine, cytarabine, vincristine et méthotrexate. Dans la leucémie murine P388, les modèles de leucémie L1210 et le cancer pulmonaire de Lewis, le dexrazoxane a augmenté l'activité antitumorale de la doxorubicine sous la forme d'une augmentation du temps de survie médian (TSM) des souris. Le dexrazoxane n'a pas modifié l'activité antitumorale des doses optimales de doxorubicine administrées à des souris contre la leucémie de Gross, le mélanome B16 et la tumeur pulmonaire 109 de Madison. Le dexrazoxane n'a aucun effet sur l'activité antitumorale des doses optimales de doxorubicine. Par contre, il se peut que le dexrazoxane augmente l'efficacité des doses sous-optimales de doxorubicine, car il pourrait être lui-même pourvu d'une faible activité antitumorale.

L'effet du dexrazoxane sur l'efficacité antitumorale de la doxorubicine contre les xénogreffes de tumeur humaine a également été étudié. Le dexrazoxane administré conjointement avec de la doxorubicine dans des rapports de doses de 5:1 à 20:1 n'a pas modifié l'efficacité de l'antineoplasique contre les explants tumoraux humains frais, la lignée cellulaire BL/LX5 responsable de tumeurs pulmonaires chez l'homme et les implants de cellules MX-1 (responsables du cancer du sein) dans les capsules sous-rénales de souris. Par contre, administré dans un rapport de dose de 10:1, il a modifié l'activité de la doxorubicine contre des implants sous-cutanés de cellules de tumeur mammaire humaine BL/BX7 (lignée issue de cellules MX-1) chez la souris athymique. La signification de cette observation n'est cependant pas claire, étant donné que cet effet inhibiteur n'a pas été observé aux rapports de doses de 5:1, 15:1 et 20:1.

Dans des essais in vitro, on a constaté des effets cytotoxiques synergiques ou cumulatifs lorsqu'une association de dexrazoxane et de doxorubicine était ajoutée aux cellules du sarcome murin 180 ou aux cellules de la leucémie humaine HL-60.

Le dexrazoxane s'est révélé dépourvu d'activité au niveau du système nerveux central (comportement général, température corporelle et cutanée). Les effets hémodynamiques aigus du dexrazoxane par voie i.v. ont été mesurés chez des chiens beagle anesthésiés. Le dexrazoxane (80 et 200 mg/kg) n'a pas eu d'effets cohérents sur la tension artérielle moyenne, la pression ventriculaire gauche et la contractilité ou la fréquence cardiaque.

Des études in vitro chez le rat ont prouvé que le dexrazoxane était dépourvu d'effets sur le système nerveux autonome. Administré par voie intraveineuse chez le rat, le dexrazoxane, à des doses d'au moins 100 mg/kg, a réduit le K^+ et le Ca^{++} urinaires et a diminué le volume urinaire à des doses de 120 mg/kg.

Sur le plan immunologique, le dexrazoxane administré à des doses minimales de 100 mg/kg a provoqué une immunosuppression. Il peut par ailleurs augmenter les effets immunosuppresseurs de la doxorubicine chez la souris lorsqu'il est administré à des doses 10 ou 20 fois supérieures à la dose de doxorubicine.

TOXICOLOGIE

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 chimiothérapeutiques contenant une anthracycline.

Des doses uniques par voie i.v. 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 DL_{50} 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 DL_{50} de doxorubicine administrée seule a été de 16 mg/kg chez le mâle et de 23 mg/kg chez la femelle, tandis que la DL_{50} 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 DL_{50} d'épirubicine administrée seule a été de 26 mg/kg chez le mâle et de 28 mg/kg chez la femelle, tandis que la DL_{50} 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 DL_{50} 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 DL_{50} 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 i.v. 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 i.v. à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg environ 25 minutes avant l'administration i.v. 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 i.v. 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.

Pouvoir carcinogène

Aucune étude à long terme n'a été réalisée sur le pouvoir carcinogène de ZINECARD chez l'animal.

Pouvoir mutagène

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.

Tératologie

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 anophthalmies. 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.

RÉFÉRENCES

1. Baldwin JR, Lewis RC, Narang PK. Plasma protein binding of ADR-529 in rat, rabbit, dog, and man. *Adria Labs Internal Report PK/DM-3154-91-11*; Directeur de l'étude, Baldwin JR. 40 p., 24 juillet 1991.
2. Danesi R, Bernardini N, Macchiarini P, Del Tacca M. Doxorubicin cardio-toxicity is reduced by pretreatment with the iron chelator ADR-529. *Eur J Pharmacol* 1990; 182(5):1703.
3. Dardir M, Herman EH, Ferrans VJ. Effects of ICRF-187 on the cardiac and renal toxicity of epirubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(5):269-275.
4. Earhart RH, Tutsch KD, Koeller JM, Rodriguez R, Robins HI, Vogel CL, Davis HL, Tormey DC. Pharmacokinetics of (+)-1,2-Di(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane intravenous infusions in adult cancer patients. *Cancer Res* 1982; 42(12):5255-5261.
5. Earhart RH, Tutsch K, Koeller JM, Robins HI, Davis HL, Tormey DC. Pharmacokinetics of ICRF-187 (NSC 169780) in man. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1982; 23:128.
6. Hasinoff BB. The interaction of the cardioprotective agent ICRF-187 ((+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane); its hydrolysis product (ICRF-198); and other chelating agents with the Fe(III) and Cu(II) complexes of Adriamycin. *Agents Actions* 1989; 26(2/3):378-385.
7. Hasinoff BB. The iron (III) and copper (II) complexes of Adriamycin promote the hydrolysis of the cardioprotective agent ICRF-187 ((+)-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane). *Agents Actions* 1990;29(3/4):374-381.
8. Hasinoff BB, Reinders FX, Clark V. The enzymatic hydrolysis-activation of the adriamycin cardioprotective agent (+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane. *Drug Metab Dispos* 1991; 19(1):74-80.
9. Herman EH, Ferrans VJ. Amelioration of chronic anthracycline cardio-toxicity by ICRF-187 and other compounds. *Anticancer Drug Res* 1987; 2(1):92.
10. Hochster H, Liebes L, Sampathumaran R, Mendoza S, Wadler S, Speyer J, Blum R, Reynolds R, Narang PK, Lewis R. Pharmacokinetics (PK) of adriamycin (DOX) and escalating ADR 529 in combination. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:100.
11. Hochster H, Speyer J, Liebes L, Oratz R, Meyers M, Alba S, Wadler S, Reynolds R, Narang PK, Blum R. Phase I & pharmacokinetic study of escalating ADR-529 (ICRF-187) with doxorubicin (adriamycin). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:82.

12. Holcenberg JS, Tutsch KD, Earhart RH, Ungerleider RS, Kamen BA, Pratt CB, Gribble TJ, Glaubiger DL. Phase I study of ICRF-187 in paediatric cancer patients and comparison of its pharmacokinetics in children and adults. *Cancer Treat Rep* 1986; 70(6):703-709.
13. Kaiser J-D, Vigneron J, Zenier H, *et al.* Chemical and physical stability of Dexrazoxane, dilute with Ringer's Lactate solution, in polyvinyl and polyethylene containers. *EJHP Science* 2007; 13(3):55-9.
14. Marty M, Espie M, Llombart A, *et al.* Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006;17(4):614-22.
15. Ryan TP, Samokyszyn VM, Dellis S, Aust SD. Effects of (+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane (ADR-529) on iron-catalyzed lipid per-oxidation. *Chem Res Toxicol* 1990; 3(4):384-390.
16. Verhoef V, Colborn D, Bell V, Filppi J. Cardioprotective activity of ADR-529 for daunorubicin and idarubicin. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1990; 31:404.
17. Verhoef V, Bell V, Filppi J. Effect of the cardioprotective agent ADR-529 (ICRF-187) on the antitumour activity of doxorubicin. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1988; 29:A1083.
18. Vile GF, Winterbourn CC. dl-N-N'-Dicarboxamidomethyl-N,N'-dicarboxymethyl-1,2-diaminopropane (ICRF-198) and d-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazine-1-yl)propane (ICRF-187) inhibition of Fe³⁺ reduction, lipid peroxidation, and CaATPase inactivation in heart microsomes exposed to Adriamycin. *Cancer Res* 1990; 50(8):2307-2310.
19. Vogel CL, Gorowski E, Davila E, Eisenberger M, Kosinski J, Agarwal RP, Savaraj N. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of weekly ICRF-187 (NSC 169780) infusion in patients with solid tumours. *Invest New Drugs* 1987; 5(2): 187-198.
20. Vogel C, Davila E, Agarwal R, Gorowski E, Savaraj N. Phase I trial and pharmacokinetics of weekly ICRF-187: a Southeastern cancer study group pilot. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5:35.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ZINECARD Dexrazoxane pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de ZINECARD pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZINECARD. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ZINECARD sert à prévenir les lésions cardiaques causées par la doxorubicine (cardiotoxicité), ou à diminuer la fréquence et la gravité de ces lésions, chez les femmes qui ont un cancer du sein métastatique.

Les effets de ce médicament :

ZINECARD traverse la membrane cellulaire et protège le muscle cardiaque des effets toxiques des anthracyclines en empêchant la formation de radicaux libres sous l'action du fer.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

ZINECARD ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont allergiques au dexrazoxane ou à toute substance qui entre dans la composition du produit ou du contenant.

ZINECARD est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Vous ne devez pas prendre ZINECARD si la doxorubicine ne fait pas partie des médicaments contre le cancer que vous recevez.

ZINECARD n'est pas un médicament contre le cancer.

L'ingrédient médicinal :

Le dexrazoxane

Les ingrédients non médicinaux :

Il n'y a aucun autre ingrédient.

La présentation :

ZINECARD est offert en poudre lyophilisée pour injection, dans des fioles de 250 mg ou de 500 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Si on vous a prescrit ZINECARD, sachez que ce médicament ne vous sera administré que par des médecins ou des infirmières qui sont expérimentés dans l'administration de chimiothérapie.
- ZINECARD peut amplifier la capacité de la chimiothérapie à réduire le fonctionnement de la moelle osseuse; or, ces effets sont susceptibles d'affaiblir votre système immunitaire, et par conséquent d'accroître le risque d'infection auquel vous êtes exposé lorsque vous êtes en contact avec des personnes malades.
- Le traitement par ZINECARD pourrait être dangereux pour un bébé à naître; par conséquent, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement afin de prévenir toute grossesse. Avertissez immédiatement votre médecin si vous pensez être tombée enceinte pendant le traitement par ZINECARD.
- On vérifiera que ZINECARD n'a pas d'effets nocifs sur votre organisme en évaluant régulièrement vos cellules sanguines et le fonctionnement de votre foie. Ne ratez aucune des visites de suivi prévues pour les analyses sanguines et les analyses d'urine.

ZINECARD peut augmenter le risque :

- d'infection, car il abaisse le nombre de globules blancs;
- de leucémie (cancer du sang);
- de caillots sanguins;
- de réaction allergique (urticaire; difficulté à respirer; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de recevoir ZINECARD si vous vous trouvez dans les situations suivantes :

- vous avez des troubles du foie;
- vous avez des troubles des reins;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir
- vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments perdent de leur efficacité lorsqu'ils sont pris en même temps que ZINECARD. Si vous prenez l'un des médicaments contre le cancer énumérés ci-dessous, veuillez en avvertir votre médecin :

- fluorouracile,

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- cyclophosphamide.

Il est à noter que cette liste n'est pas exhaustive et que d'autres médicaments sont susceptibles d'interagir avec le dexrazoxane. Par conséquent, informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines et les produits à base de plantes. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

- enflure d'une veine
- démangeaison
- sensation de brûlure à l'œsophage
- saignement
- enflure, rougeur et douleur au point d'injection
- réaction de la peau aux endroits déjà exposés à d'autres agents
- insuffisance cardiaque

Si l'un de ces effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez tout autre effet indésirable non mentionné ici, veuillez en parler à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ZINECARD vous sera administré par perfusion intraveineuse (c'est-à-dire qu'il sera injecté dans l'une de vos veines) dans une clinique ou un établissement hospitalier.

ZINECARD vous sera administré par perfusion intraveineuse rapide, de 15 à 30 minutes avant le traitement par la doxorubicine.

Dose habituelle : le rapport de doses recommandé entre ZINECARD et la doxorubicine est de 10 sur 1, c'est-à-dire 500 mg/m² de ZINECARD pour 50 mg/m² de doxorubicine.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus courants (qui touchent plus de 10 personnes sur 100) sont :

- baisse du nombre de globules sanguins
- perte des cheveux
- nausées, vomissements et diarrhée
- fatigue
- anorexie
- ulcères dans la bouche
- fièvre, infection
- lésions des nerfs
- douleur au point d'injection

Les effets courants (qui touchent de 1 à 10 personnes sur 100) sont :

- rougeur des vaisseaux sanguins
- difficulté à avaler

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Faible taux de granulocytes (un type de globules blancs) dans le sang		√	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors du traitement par ZINECARD, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

On ne doit pas jeter de médicaments dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Informez-vous auprès de votre pharmacien

pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. En agissant ainsi, vous contribuerez à préserver l'environnement.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca>, ou en communiquant avec le Service de l'information pharmaceutique de Pfizer Canada inc. au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a produit ce dépliant.

Dernière révision : 30 mars 2015