

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

DEXRAZOXANE

Nom commercial :

SAVENE®

OMEDIT IDF 2018

Version : 10

Création : Septembre 2007
 Révision : Décembre 2018

Classe pharmacothérapeutique: Agents de détoxification pour traitement antinéoplasiques pour agents anticancéreux, Code ATC : V03AF02

MAJ 12/2018 EXTRAITS EPAR - Source EMA révision 13 du 07/12/2018
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/savene-epar-product-information_fr.pdf

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie, oncologie médicale.

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

POPULATION	POSOLOGIE	COMMENTAIRES
ADULTES	Traitement à administrer une fois/jour pendant 3 jours consécutifs, par voie IV pendant 1-2 heures : J1: 1 000 mg/m² J2 : 1.000 mg/m² J3 : 500 mg/m² Pour les patients dont la surface corporelle est >2 m² : la dose unique ne doit pas dépasser 2 000 mg	Savene® doit être <u>reconstituée</u> avec 25 ml de diluant Savene® → obtention d'une concentration de 20 mg de dexrazoxane par ml. Diluer le volume de concentré nécessaire (plusieurs flacons (maximum 4) pouvant être nécessaire pour obtenir la dose) dans le reste du diluant Savene® . Après reconstitution et dilution : → commencer dès que possible la perfusion (et dans les 6 heures suivant l'accident). → J2 et J3 : commencer à la même heure que J1 (+/- 3 heures). → perfusion dans une veine large autre que celle affectée. → Si application de dispositifs de refroidissement, les retirer 15 minutes avant l'administration de Savene.
Insuffisance rénale (IR)	Réduire la dose de 50% si IR modérée à sévère (<40ml/mn)	Exposition 2 fois supérieure chez les sujets présentant une IR modérée à sévère.
Insuffisance hépatique,	Administration déconseillée	Absence de données
Personnes âgées (>65 ans)	Administration déconseillée	

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Risques	Conduite à tenir	Commentaire
TOUS LES PATIENTS		
Examen local régulier après le traitement et jusqu'à la guérison		
Toxicité hématologique	*Surveillance hématologique régulière	Potentiel cytotoxique (en particulier la toxicité

		hématologique réversible avec un nadir se produisant aux jours 11-12) ajouté à celui de la chimiothérapie administrée.
Réactions anaphylactiques	Avant administration : rechercher les antécédents d'allergie au dexrazoxane	
Augmentation de la concentration en sodium	A prendre en compte chez les patients suivant régime contrôlé (le diluant du Savène® contient du sodium)	
PATIENTS PRESENTANT DES TROUBLES DE LA FONCTION HEPATIQUE		
Atteintes hépatiques	Surveiller la fonction hépatique (tests de routine) avant chaque administration.	Des atteintes de la fonction hépatique (↑ transaminases et bilirubine) peuvent se produire (en particulier à des doses > 1000 mg/m ²)
PATIENTS PRESENTANT DES TROUBLES DE LA FONCTION RENALE		
Atteintes rénales	Surveillance de la fonction rénale (détection de signes de toxicité hématologique).	L'insuffisance rénale peut ralentir l'élimination de dexrazoxane.
Hyperkaliémie	Surveillance de la kaliémie (le diluant du Savene contient du potassium)	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Source : EMA/EPAR et ANSM/Thésaurus IAM ([03/2018](#))

Aucune inhibition des isoenzymes des CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 par le dexrazoxane (selon étude).

+ VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

CONTRE-INDICATION pendant le traitement et pendant les **6 mois suivant l'arrêt** de la chimiothérapie (ANSM)
CONTRE-INDICATION avec le **vaccin de la fièvre jaune**, **déconseillée** avec les autres vaccins vivants (EMA/EPAR)

+ PHÉNYTOÏNE (et, par extrapolation FOSPHÉNYTOÏNE)

Risque de survenue de **convulsions** par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou **risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique** par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Association DECONSEILLÉE

+ OLAPARIB	
<i>Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique.</i>	Association DECONSEILLEE
+ IMMUNOSUPPRESSEURS (Ciclosporine, tacrolimus)	
Immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho-prolifératif.	A PRENDRE EN COMPTE
+ ANTIVITAMINES K	
Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales Possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie, également	PRECAUTION D'EMPLOI Contrôle plus fréquent de l'INR
+ FLUCYTOSINE	
<i>Risque de majoration de la toxicité hématologique</i>	A PRENDRE EN COMPTE
+ DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO)	
Lorsque des souris avec extravasation expérimentale de daunorubicine ont été traitées avec du dexrazoxane donné par voie systémique et associé à l'application locale de DMSO sur la peau affectée par la daunorubicine, 67 % des souris ont développé de petites lésions cutanées , alors que le traitement par dexrazoxane seul a complètement empêché la nécrose cutanée induite par la daunorubicine dans un autre groupe de souris.	NE PAS UTILISER le DMSO pour traiter l'extravasation d'anthracycline chez les patients traités avec du dexrazoxane,

FECONDITE GROSSESSE ALLAITEMENT

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Femmes en âge de procréer	Utiliser un moyen de contraception efficace pendant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Informez immédiatement le médecin en cas de grossesse. CONTRE INDICATION chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives	Le dexrazoxane est mutagène et utilisé avec des anthracyclines connues pour avoir des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques.
Hommes	Utiliser un moyen de contraception efficace pendant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.	
Grossesse	Ne pas utiliser sauf nécessité absolue	Pas de données chez la femme enceinte. Toutefois, le dexrazoxane peut entraîner des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.

RECOMMANDATION

OMEDIT IDF 2018

Version : 10

Création : Septembre 2007
 Révision : **Décembre 2018**

Dénomination Commune Internationale :

DEXRAZOXANE

Nom commercial :

SAVENE®

Allaitement	Interruption pendant le traitement Allaitement CONTRE INDIQUE pendant le traitement	Passage dans le lait inconnu Effets indésirables potentiellement sévères chez le nouveau-né allaité et exposé au dexrazoxane.
Fertilité	Changements testiculaires observés chez les rats et les lapins après administration de doses répétées.	