

ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion en flacon
Chlorhydrate de DOXORUBICINE

Date : 08/2017. Version : 0.01
Marché de référence : France
Tunisie

Mentions légales longues



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de Doxorubicine 10,0 mg

Pour un flacon.

Excipients à effet notoire : sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour perfusion en flacon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Carcinomes du sein.
- Sarcomes des os et des parties molles.
- Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens.
- Tumeurs solides de l'enfant.
- Cancers du poumon.
- Leucémies aiguës et chroniques.
- Cancers de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac.

4.2. Posologie et mode d'administration

La doxorubicine est généralement administrée par voie intraveineuse. La voie intravésicale peut être envisagée dans le cancer de la vessie.

Posologie

Administration intraveineuse :

La dose totale de doxorubicine par cycle peut varier en fonction du protocole thérapeutique (monothérapie ou association à d'autres cytotoxiques) et de l'indication thérapeutique.

Dose initiale recommandée :

En monothérapie, la dose initiale recommandée par cycle chez l'adulte est de 60 à 90 mg/m² de surface corporelle.

La dose totale par cycle peut être administrée en dose unique ou sur 3 jours successifs ou enfin à J1 et J8. Dans les conditions où le patient récupère normalement de la toxicité induite par le traitement (notamment dépression médullaire et stomatite), chaque cycle peut être répété toutes les 3 à 4 semaines.

L'administration de la doxorubicine en cycle hebdomadaire de 10 à 20 mg/m² a aussi montré son efficacité. Si la doxorubicine est utilisée en association avec d'autres cytotoxiques dont la toxicité peut se surajouter, la dose recommandée par cycle est alors de 30 à 60 mg/m².

Adaptation posologique :

Atteinte de la fonction hépatique :

Le taux de bilirubine doit être surveillé avant chaque traitement. En cas d'atteinte de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4), des réductions de doses sont recommandées selon :

Paramètres de biochimie sérique	Dose à administrer (en pourcentage de la dose théorique)
Bilirubine : 20-51 $\mu\text{mol/l}$ Ou ASAT : 2 à 4 fois la limite supérieure de la normale Bilirubine > 51 $\mu\text{mol/l}$	50
Ou ASAT > 4 fois la limite supérieure de la normale	25

La doxorubicine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 4.3).

Autres populations particulières : des doses initiales plus faibles ou un espacement plus important des cycles de traitement doivent être envisagés chez les patients lourdement prétraités, les enfants, les personnes âgées, les patients obèses ou les patients avec un envahissement médullaire tumoral (voir rubrique 4.4).

Administration intravésicale :

La doxorubicine administrée par voie intravésicale peut être utilisée pour le traitement des tumeurs superficielles de la vessie ou en prophylaxie pour réduire la récurrence après une résection trans-urétrale. L'administration intravésicale n'est pas appropriée pour le traitement des tumeurs invasives qui ont envahi la couche musculuse de la paroi de la vessie.

Mode d'administration

Administration intraveineuse :

La dose d'ADRIBLASTINE doit être injectée en 3 à 5 minutes minimum et en 10 minutes maximum (afin de réduire le risque de thrombose ou d'extravasation) dans la tubulure d'une perfusion veineuse de solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9% ou de solution de glucose à 5 % :

Une injection directe en bolus n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut survenir même en présence d'un retour sanguin adéquate à l'aspiration.

ATTENTION

Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose des tissus environnants. Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

Administration intravésicale :

Des instillations de 30 à 50 mg dans 25 à 50 ml de solution saline sont recommandées. En cas de toxicité locale (cystite), la dose doit être instillée dans 50 à 100 ml de solution

alcaline. Le patient doit continuer à recevoir des instillations à intervalles hebdomadaires à mensuels (voir rubrique 4.4).

La doxorubicine doit être instillée à l'aide d'un cathéter maintenu en intravésical pendant 1 à 2 heures. Pendant l'instillation, le patient doit se retourner afin de s'assurer que la muqueuse vésicale ait le plus de contact possible avec la solution administrée. Afin d'éviter une dilution du produit dans les urines, le patient doit être informé de ne boire aucune boisson dans les 12 heures précédant l'instillation. Le patient doit uriner à la fin de l'instillation.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la doxorubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres anthracyclines ou anthracédiones.
- grossesse
- allaitement (voir rubrique 4.6)
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).
- vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) (voir rubrique 4.5) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Administration intraveineuse :

- myélosuppression persistante,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance myocardique sévère,
- infarctus du myocarde récent,
- arythmie sévère,

- traitements antérieurs par la doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones à la dose maximale cumulative (voir rubrique 4.4).

Administration intravésicale :

- infections urinaires,
- inflammation de la vessie,
- hématurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales :

La doxorubicine ne doit être administrée que sous la surveillance de médecins qualifiés ayant l'expérience de l'usage des traitements cytotoxiques.

Avant d'initier un traitement par la doxorubicine, le patient devra s'être rétabli des toxicités aiguës (telles que stomatite, neutropénie, thrombopénie et infections généralisées) induites par un traitement cytotoxique antérieur.

La clairance systémique de la doxorubicine est réduite chez les patients obèses (> 130% par rapport à une personne de poids normal) (voir rubrique 4.2).

Ce médicament est déconseillé en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (voir rubrique 4.5).

Fonction cardiaque

Un risque de cardiotoxicité est associé au traitement par les anthracyclines. Elle peut se manifester de façon immédiate ou retardée.

Cardiotoxicité immédiate : elle consiste principalement en une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) telles que des modifications non spécifiques de l'onde ST-T. Des tachyarythmies incluant des complexes ventriculaires prématurés, une tachycardie ventriculaire, une bradycardie ainsi que des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire (bloc de branche) ont été également décrits. Ces effets, rarement importants sur le plan clinique, ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement et ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée.

Cardiotoxicité retardée : elle peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les deux à trois mois qui suivent la fin de celui-ci. Des cas plus tardifs survenant plusieurs mois voire plusieurs années après la fin du traitement ont également été décrits.

Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Des effets subaigus tels que péricardites / myocardites ont aussi été reportés. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité cumulative limitant la dose de ce médicament.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant et tout au long du traitement afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère. Il est possible de réduire le risque par un suivi régulier de la FEVG au cours du traitement avec arrêt immédiat de la doxorubicine dès les premiers signes d'altération fonctionnelle. La méthode quantitative appropriée pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) comprend la

scintigraphie ventriculaire (MUGA) ou l'échocardiographie (ECHO). Une évaluation cardiaque initiale au moyen d'un ECG et accompagnée soit d'une scintigraphie ventriculaire soit d'une échocardiographie est recommandée, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue. Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracyclines. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

La probabilité de développer une insuffisance cardiaque congestive, estimée à environ 1 à 2% pour une dose cumulée de 300 mg/m², augmente lentement jusqu'à des doses cumulatives de doxorubicine de 450-550 mg/m². Au-delà, le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive augmente rapidement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulative maximale de 550 mg/m².

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque sont notamment une affection cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et l'utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque ou des médicaments cardiotoxiques (par ex, trastuzumab). Les anthracyclines, dont la doxorubicine, ne doivent être administrés en association à d'autres médicaments cardiotoxiques que sous l'étroite surveillance de la fonction cardiaque du patient (voir rubrique 4.5). Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'un traitement par d'autres médicaments cardiotoxiques, particulièrement ceux présentant une longue demi-vie, tel que le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est approximativement de 28 à 38 jours ; ce médicament peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines avant la fin de cette période, une surveillance étroite de la fonction cardiaque est alors recommandée.

Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à la doxorubicine peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.

Le risque de développer une cardiotoxicité retardée à la suite de l'administration de doxorubicine est plus important chez l'enfant et l'adolescent. Le risque est également plus important chez la femme que chez l'homme. Il convient donc d'effectuer un suivi cardiaque régulier.

Il est probable que la toxicité de la doxorubicine et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive.

Toxicité hématologique

Comme les autres cytotoxiques, la doxorubicine peut provoquer une myélosuppression. Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement. La principale anomalie hématologique de la doxorubicine est une leucopénie et/ou une granulocytopenie (neutropénie) dose-dépendante et réversible ; cette manifestation est aussi la toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour de traitement ; les valeurs de leucocytes/neutrophiles se normalisant dans la plupart des cas vers le 21^{ème} jour. Une thrombocytopenie et une anémie peuvent aussi survenir. Les conséquences cliniques

d'une myélosuppression sévère incluent fièvre, infection, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès.

Leucémies secondaires

Une leucémie secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique a été rapportée chez des patients traités par anthracyclines, dont la doxorubicine.

La leucémie secondaire est plus fréquente quand de tels médicaments sont administrés :

- en association avec des agents antinéoplasiques agissant sur l'ADN ;
- en association avec une radiothérapie ;
- chez des patients lourdement prétraités par des cytotoxiques ;
- ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été successivement augmentées.

Ces leucémies peuvent présenter une période de latence de 1 à 3 ans.

Toxicité gastrointestinale

La doxorubicine est émétisante. Une mucite et/ou stomatite apparaît généralement en début de traitement. En cas de gravité, elle peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse. La plupart des patients guérissent vers la 3^{ème} semaine de traitement.

Fonction hépatique

L'élimination étant principalement hépato-biliaire, les taux de bilirubine sérique totale et d'ASAT doivent être déterminés avant et pendant le traitement. Les patients ayant un taux de bilirubine ou d'ASAT élevé risquent de présenter un ralentissement de la clairance de la doxorubicine associé à une augmentation de sa toxicité globale. En conséquence, un ajustement posologique est recommandé (voir rubriques 4.2). En cas d'insuffisance hépatique sévère, la doxorubicine ne doit pas être administrée (voir rubrique 4.3).

Réaction au point d'injection

Une injection dans un petit vaisseau ou des injections répétées dans la même veine peut provoquer une phlébo-sclérose. Le respect des modalités d'administration (voir rubrique 4.2) peut minimiser le risque de phlébite / thrombophlébite au site d'injection.

Extravasation

L'extravasation de la doxorubicine pendant l'injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions sévères des tissus (vésication, cellulite sévère) et une nécrose. Si des signes ou des symptômes d'extravasation apparaissent pendant l'administration intraveineuse de la doxorubicine, la perfusion du produit doit être immédiatement interrompue.

Autres

La doxorubicine peut potentialiser la toxicité d'autres traitements anticancéreux. Une exacerbation de cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité induite par le 6-mercaptopurine ont été rapportés. Des toxicités radio-induites (sur le myocarde, les muqueuses, la peau et le foie) ont aussi été rapportés.

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, dont l'embolie pulmonaire (dans certains cas fatale), ont été rapportés lors de la prise de la doxorubicine.

Syndrome de lyse tumorale

La doxorubicine peut entraîner une hyperuricémie en raison d'un catabolisme important des purines résultant de la lyse rapide des cellules cancéreuses induite par le traitement cytotoxique (syndrome de lyse tumorale).

Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate et de calcium, ainsi que la créatinine doivent être contrôlés après l'initiation du traitement.

L'hydratation, l'alcalinisation des urines et l'administration prophylactique d'allopurinol dans le but de prévenir l'hyperuricémie, peuvent réduire les risques des possibles complications liées au syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs- sensibilité accrue aux infections :

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par une chimiothérapie incluant la doxorubicine, peut entraîner des infections sévères ou fatales.

La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant la doxorubicine. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés. Cependant la réponse à de tels vaccins peut être diminuée.

Mises en garde et précautions d'emploi liées à d'autres voies d'administration :

Administration intravésicale :

L'administration de la doxorubicine par voie intravésicale peut entraîner des symptômes de cystite chimique (dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, gêne vésicale, nécrose de la paroi vésicale) et de constriction vésicale. Une attention spéciale est requise en cas de cathétérisation (obstruction de l'urètre due à une tumeur intravésicale massive).

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par ml de solution. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

INTERACTIONS LIEES A LA DOXORUBICINE

La doxorubicine est surtout utilisée en association avec d'autres cytotoxiques.

Une toxicité additive peut survenir notamment pour les effets médullaires/hématologiques et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation de la doxorubicine dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques (par ex : cyclophosphamide), de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par ex., inhibiteurs calciques) requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout-au-long du traitement.

Les modifications de la fonction hépatique induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de la doxorubicine.

Quand le paclitaxel est administré avant la doxorubicine, il peut augmenter les taux plasmatiques de la doxorubicine et/ou de ses métabolites. Certaines données indiquent que cet effet est mineur quand l'anthracycline est administrée avant le paclitaxel.

Associations à prendre en compte

+ Sorafénib

En cas d'association au sorafénib, risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la doxorubicine.

Lors de la prise concomitante de sorafenib à la posologie de 400mg, deux fois par jour, l'aire sous la courbe de doxorubicine a été dans certains cas augmentée (21% - 47%) et dans d'autres cas inchangée. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

+ Vérapamil

Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.

Autres interactions :

La doxorubicine est le substrat majeur des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2D6 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives induisant l'augmentation de la concentration ainsi que de l'effet thérapeutique de la doxorubicine ont été rapportées avec les inhibiteurs des CYP3A4, CYP2D6 et /ou glycoprotéine P (par exemple : vérapamil). Les inducteurs de la CYP3A4 (par exemple : phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) et de la glycoprotéine P peuvent diminuer la concentration de doxorubicine.

L'ajout de la cyclosporine à la doxorubicine peut conduire à une augmentation de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) de la doxorubicine et du doxorubicinol. Cette augmentation est probablement due à la diminution de la clairance de la molécule mère et une diminution du métabolisme du doxorubicinol. Des publications suggèrent que l'ajout de cyclosporine à la doxorubicine, entraîne une toxicité hématologique plus importante et plus longue qu'avec la doxorubicine seule. Des cas de coma et de convulsions ont également été décrits suite à l'administration concomitante de ces deux molécules.

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR. (acénocoumarol, fluindione, phénindione, tiocloamarol, warfarine)

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

CONTRE-INDICATION et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien 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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

ADRIBLASTINE est contre-indiqué en cas de grossesse et/ou pendant l'allaitement.

Grossesse

L'embryotoxicité de la doxorubicine a été confirmée *in vitro* et *in vivo*. L'administration de la doxorubicine à des rats femelles avant et pendant la fécondation, la grossesse et l'allaitement, a été toxique pour la femelle et le fœtus.

La toxicité fœtale de la doxorubicine administrée à la femme enceinte a été démontrée. Si une femme reçoit de la doxorubicine durant sa grossesse ou qu'elle devient enceinte alors qu'elle est traitée par la doxorubicine, elle doit être informée des risques encourus par le fœtus.

Allaitement

La doxorubicine est excrétée dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant leur traitement par doxorubicine.

Fertilité

Chez la femme, le traitement par doxorubicine peut causer une stérilité. La doxorubicine peut entraîner une aménorrhée. L'ovulation et les menstruations réapparaissent généralement après l'arrêt du traitement, bien qu'une ménopause précoce puisse apparaître.

Chez l'homme, la doxorubicine est mutagène et peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes. Une oligospermie ou une azoospermie peuvent apparaître et être permanentes. Cependant, un retour à la normal du taux de spermatozoïdes a été plusieurs fois rapporté. Cela peut se produire plusieurs années après la fin du traitement. Les hommes traités par doxorubicine doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, sur la base des effets indésirables notifiés (dont nausées, des vomissements, modifications ECG, troubles électrolytiques), les patients doivent être avertis de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machine sans l'avis préalable d'un professionnel de santé.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite au traitement par doxorubicine sont présentés ci-dessous par classes de système d'organe MedDRA et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ à $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des Effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie lymphoïde aiguë, leucémie myéloïde aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquence indéterminée	Déshydratation, hyperuricémie
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Fréquence indéterminée	Kératite, augmentation du larmoiement
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive, tachycardie sinusale
Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche, tachyarythmie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Embolie
Fréquence indéterminée	Choc, hémorragie, thrombophlébite, phlébite, bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Inflammation des muqueuses/stomatite, diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent	Oesophagite, douleurs abdominales
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale, gastrite érosive, colite, décoloration des muqueuses
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Très fréquent	Erythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie
Fréquent	Urticaire, rash, hyperpigmentation cutanée, hyperpigmentation unguéale
Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité, réaction de rappel, prurit, trouble cutané
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Chromaturie ^a
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie, oligospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, asthénie, frissons
Fréquent	Réaction au point de perfusion
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la fraction d'éjection, anomalies de l'électrocardiogramme, anomalies des transaminases, prise de poids ^b
^a Pendant un à deux jours après l'administration	
^b observé chez des patients présentant un cancer du sein précoce et recevant une thérapie adjuvante à base de doxorubicine (étude NSABP B-15)	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du Médicament Pfizer Tunisie.

4.9. Surdosage

- L'hémodialyse est inutile, la doxorubicine étant excrétée en majorité par voie biliaire et intestinale.
- En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables soient exagérés.

Sont observés notamment : une myélosuppression sévère (principalement leucopénie et thrombocytopénie), une toxicité gastro-intestinale (principalement mucite) ainsi qu'une toxicité cardiaque aiguë. Il faut donc surveiller de façon très stricte la fonction cardiaque et effectuer quotidiennement des numérations formules sanguines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTHRACYCLINES ET **APPARENTES** - code ATC : **L01DB01**.

Antinéoplasique cytostatique antibiotique de la famille des anthracyclines.

Les études fondamentales ont montré que la doxorubicine se fixe rapidement sur les structures nucléaires de la cellule, bloquant la synthèse de l'A.D.N. et de l'A.R.N. comme agent intercalant au niveau de l'A.D.N.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Après administration par voie intraveineuse, la doxorubicine quitte rapidement le plasma sanguin pour se fixer sur les tissus sous forme active, non métabolisée.
- La courbe d'élimination plasmatique du produit est triphasique avec une phase initiale rapide, d'une demi-vie d'environ 5 minutes et une phase terminale lente, d'une demi-vie d'environ 36 heures.
- La doxorubicine est éliminée essentiellement par l'excrétion biliaire sous forme de produit inchangé et de métabolites (40 à 50% de la dose en 7 jours).
- L'excrétion urinaire est négligeable (environ 10% de la dose, principalement sous forme de produit inchangé).
- Compte tenu de l'élimination hépato-biliaire de la doxorubicine, toute modification de la fonction hépatique peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques du produit avec une demi-vie très allongée en cas d'insuffisance hépatique sévère et un risque de toxicité.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse et Mutagénèse

La doxorubicine est génotoxique dans une batterie de tests in-vitro ou in-vivo. Une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires chez le rat a été rapportée. Il a été également constaté une tendance au retard voire à l'arrêt de la maturation folliculaire chez le chien femelle.

Altération de la fertilité

Dans les études chez l'animal, la doxorubicine a montré des effets toxiques sur les organes de reproduction males, se traduisant par une atrophie testiculaire, une dégénérescence diffuse des tubules séminifères et une hypospermie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (notamment l'héparine ou les solutions alcalines), excepté ceux précisés à la rubrique 4.2.

La doxorubicine ne doit pas être mélangée avec le fluorouracile (par exemple dans la même poche de perfusion ou au site d'injection en Y d'une tubulure de perfusion IV) depuis qu'il a été rapporté que ces médicaments sont incompatibles car un précipité pourrait se former. Si une association de la doxorubicine avec le fluorouracile est

nécessaire, il est recommandé de rincer la tubulure IV entre l'administration de ces deux médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

La conservation au froid peut entraîner la gélification du produit ; il reprend l'aspect d'une solution légèrement visqueuse puis mobile après 2 à 4 heures à température ambiante (15-25°C).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre ou polypropylène) de 8 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En cas de fuite ou de renversement du produit, la surface doit être laissée en contact avec l'hypochlorite de sodium dilué (1% de chlore libre) puis rincée avec de l'eau.

En cas de contact accidentel de la solution avec la peau, laver immédiatement et abondamment à l'eau savonneuse ou avec une solution de bicarbonate de sodium, et consulter un médecin.

Cependant, il convient de ne pas abimer la peau en frottant avec une brosse.

En cas de contact avec le ou les yeux, retenir la paupière en arrière, rincer abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes, puis consulter un médecin.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR
LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

10803201H

9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE D'AMM

15 JUIN 2017

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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