Zavedos 10 mg poudre pour préparation injectable B/1 FL

Idarubicine

Date: 05/2024. Version 0.12

Marché de référence : France

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZAVEDOS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'idarubicine ..... 10 mg

Pour un flacon.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Leucémies aiguës myéloblastiques.
- Le chlorhydrate d'idarubicine, en association avec la cytarabine est indiqué dans le traitement de 1ère ligne d'induction de la rémission chez des enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM).
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) :
Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m^2 par jour en IV pendant 3 jours consécutifs, ou 8 mg/m^2 par jour en IV pendant 5 jours consécutifs.

Régimes en association :

Chez les enfants atteints de LAM l'intervalle de dose recommandé pour le chlorhydrate d'idarubicine en association avec la cytarabine est de 10 à 12 mg/m^2 de surface corporelle et par jour pendant 3 jours en injection intraveineuse lente.

REMARQUE : ces recommandations sont générales. Pour la posologie exacte, reportez-vous aux protocoles individuels.

Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :
Chez l'adulte, la dose recommandée est de 12 mg/m^2 par jour en IV pendant 3 jours consécutifs ; chez l'enfant, la dose recommandée est de 10 mg/m^2 par jour en IV pendant 3 jours consécutifs.

Dose cumulative :
Une dose cumulative de 93 mg/m^2 apparaît rarement cardiotoxique chez l'adulte. Le petit enfant peut être plus susceptible à la cardiotoxicité cumulative.

Ces schémas posologiques doivent être considérés en tenant compte de l'état hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés.

Mode d'administration

Reconstitution du produit : dissoudre le contenu du flacon de 10 mg dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Administration : voie intraveineuse stricte; la solution reconstituée doit être injectée dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, en 5 à 10 minutes.

Une injection directe n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut également se produire même en présence d'un retour veineux (voir rubrique 4.4).

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Attention :

Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose de tissus environnants.

Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection.

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 de 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 de 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

- hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, et/ou à d'autres anthracyclines ou anthracènediones,
- sa prescription doit être évitée chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique,
- insuffisance rénale grave,
- insuffisance hépatique grave,
- infections non contrôlées,
- allaitement (voir rubrique 4.6),
- vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5),
- insuffisance cardiaque sévère,
- infarctus du myocarde récent de moins de 6 mois,
- cardiomyopathie sévère,
- arythmie sévère,
- myélosuppression persistante,
- traitements antérieurs par le chlorhydrate d'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones aux doses maximales cumulatives (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

ZAVEDOS sous forme injectable s'administre par voie intraveineuse stricte.

ZAVEDOS doit être administré sous la surveillance d'un médecin compétent et habitué aux thérapies cytotoxiques.

Les patients ne doivent plus présenter les effets indésirables d'une thérapie cytotoxique antérieure (tels que stomatites, neutropénie, thrombocytopénies, et infections généralisées) avant de commencer le traitement avec ZAVEDOS.

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 se manifeste principalement par une tachycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, des anomalies de l'électrocardiogramme (modifications de l'onde T, troubles de conduction auriculo-ventriculaire, bloc de branche).

Ces effets ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement graves sur le plan clinique et ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement.

- 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 et plus rarement plusieurs mois voire plusieurs années après la fin du traitement.

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. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente un risque de toxicité cumulative limitant la posologie maximale de ce médicament.

La dose limite cumulative de chlorhydrate d'idarubicine n'a pas été définie mais à la dose de 93 mg/m^2, aucune modification de la fonction cardiaque n'a été rapportée. Cependant, une cardiomyopathie liée au chlorhydrate d'idarubicine a été rapportée chez 5 % des patients ayant reçu une dose cumulative intraveineuse de 150 à 290 mg/m^2. Les données disponibles concernant des patients traités par le chlorhydrate d'idarubicine par voie orale jusqu'à une dose de 400 mg/m^2 suggèrent une faible probabilité de cardiotoxicité.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement et tout au long de celui-ci afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère.

- Avant le traitement : évaluation clinique, ECG avec soit scintigraphie ventriculaire soit échocardiographie, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue : affection cardiovasculaire symptomatique ou asymptomatique, radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque.
- Au cours du traitement : par un suivi régulier de la FEVG (évaluée par la scintigraphie ventriculaire (MUGA) et /ou une échocardiographie (ECHO) avec arrêt immédiat de ZAVEDOS dès les premiers signes d'altération fonctionnelle.

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'anthracycline. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

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 ZAVEDOS peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non.

- Effets retardés : les nourrissons et les enfants semblent présenter une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines et leur fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance régulière à long terme.

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

Les anthracyclines, y compris l'idarubicine ne devront pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple le trastuzumab) à moins de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient (voir rubrique 4.5).

Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux ayant une longue demi-vie comme le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, les prescripteurs doivent éviter, lorsque cela est possible, les traitements contenant une anthracycline pendant les 7 mois qui suivent l'arrêt du trastuzumab. Si cela n'est pas possible, la fonction cardiaque du patient doit être surveillée attentivement.

Toxicité hématologique

Comme les autres cytotoxiques, ZAVEDOS peut provoquer une myélosuppression. La principale manifestation de toxicité hématologique de ZAVEDOS est une leucopénie et/ou une neutropénie dose-dépendante et réversible ; cette myélosuppression est aussi la toxicité dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10ème et le 14ème jour de traitement ; généralement les valeurs des leucocytes/neutrophiles se normalisent vers le 21ème jour. Une thrombocytopénie 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.

Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ZAVEDOS par voie orale n'est pas recommandée chez les patients ayant eu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Leucémies secondaires

Des leucémies secondaires avec ou sans phase pré-leucémique, ont été rapportées chez les patients traités par anthracyclines, dont ZAVEDOS. Les leucémies secondaires sont plus fréquentes lorsque le produit est administré en combinaison avec des agents antinéoplasiques altérant l'ADN, lorsque les patients ont été prétraités avec un médicament cytotoxique ou quand les doses d'anthracyclines ont été augmentées par palier. Ces leucémies secondaires peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans.

Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux dont ZAVEDOS (voir rubrique 4.8) peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par ZAVEDOS doit faire l'objet d'une surveillance hématologique.

Toxicité gastro-intestinale

ZAVEDOS est un produit émétisant. Une mucite (généralement une stomatite, moins souvent une œsophagite) 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 3ème semaine de traitement.

Des événements gastro-intestinaux sévères (tels que perforations ou saignements) ont été occasionnellement observés chez des patients traités par ZAVEDOS par voie orale et présentant une leucémie aigüe ou une autre pathologie ou traitement antérieur connus pour entraîner des complications gastro-intestinales.

Chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active avec un risque accru de saignement et/ou de perforation, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice risque de l'administration orale de ZAVEDOS.

Fonction hépatique et/ou rénale

Les insuffisances hépatiques et/ou rénales peuvent affecter le métabolisme de l'idarubicine, les fonctions hépatiques et rénales (taux de bilirubine sérique et de créatinine sérique) doivent donc être évaluées avant et pendant le traitement. Dans un certain nombre d'études cliniques de phase III, le traitement par ZAVEDOS était contre-indiqué lorsque les taux de bilirubine et/ou de créatinine sériques dépassaient 2,0 mg/dL.

En l'absence de données de pharmacocinétique, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale même modérée, l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée.

Effets au site d'injection

Des scléroses peuvent apparaître au sein des petits vaisseaux ou à la suite d'injections répétées dans la même veine. Le respect des recommandations d'administration peut réduire le risque de phlébite ou de thrombophlébite au site d'injection (voir rubrique 4.2).

Extravasation

Une extravasation de ZAVEDOS durant l'injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, inflammation sévère du tissu sous-cutané), et une nécrose. L'apparition de ces signes durant l'injection intraveineuse de ZAVEDOS doit conduire à l'arrêt immédiat de l'administration.

En cas d'extravasation, le dexrazoxane peut être utilisé en prévention ou pour réduire les dommages tissulaires.

Syndrome de lyse tumorale

ZAVEDOS peut induire une hyperuricémie du fait d'une augmentation du catabolisme des purines qui survient lors de la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) après administration du traitement. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, calcium, phosphates, et créatinine doivent être évalués régulièrement en cours de traitement. L'hydratation, une alcalinisation des urines très prudente et un traitement prophylactique par allopurinol ou par un autre agent hypo-uricémiant pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/ susceptibilité accrue aux infections

L'association avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée, elle peut conduire à une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (voir rubriques 4.3 et 4.5). Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant leur efficacité peut être diminuée.

Avant d'entreprendre le traitement antileucémique, il est nécessaire de contrôler toute infection systémique par les mesures appropriées.

Organes de reproduction

L'idarubicine peut provoquer une génotoxicité. Il est conseillé aux hommes et aux femmes traités par l'idarubicine d'adopter des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant une certaine période après le traitement.

Il est conseillé aux hommes traités par l'idarubicine, si cela est approprié et disponible, de demander conseil sur la préservation du sperme en raison de la possibilité d'une infertilité irréversible causée par le traitement (voir rubrique 4.6). Il doit être conseillé aux patients qui

souhaitent avoir des enfants après la fin du traitement d'en discuter d'abord avec un spécialiste approprié.

Autres

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, incluant des embolies pulmonaires ont été rapportés lors de l'utilisation de ZAVEDOS.

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

Les patients doivent être avertis que ce médicament peut être à l'origine d'une coloration rouge des urines 1 à 2 jours après son administration.

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

ZAVEDOS, en association avec d'autres chimiothérapies, peut conduire à une toxicité additive et notamment concernant les effets médullaires/hématologiques et les effets gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation de ZAVEDOS dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques, de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par ex., anticalciques) requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.

Les modifications de la fonction hépatique ou rénale induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine (voir rubrique 4.4).

Une myélosuppression additive peut apparaître quand une radiothérapie est réalisée de manière concomitante, ou 2 à 3 semaines avant le traitement par ZAVEDOS.

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Olaparib
Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique.

+ 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

+ Flucytosine
Risque de majoration de la toxicité hématologique.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)
Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'idarubicine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
L'idarubicine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne justifie le risque potentiel pour le fœtus. La patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceintes et d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'idarubicine et pendant au moins 6,5 mois après la dernière dose. Il doit être conseillé aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'idarubicine et pendant au moins 3,5 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Le passage de l'idarubicine dans le lait maternel n'est pas connu. Comme d'autres anthracyclines sont excrétées dans le lait maternel et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves de l'idarubicine chez les nourrissons, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par l'idarubicine et pendant au moins 14 jours après la dernière dose.

Fertilité

L'idarubicine peut induire une atteinte chromosomique dans les spermatozoïdes humains et/ou une infertilité. Pour ces raisons, les hommes traités par l'idarubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant au moins 3,5 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.4). Les hommes et les femmes doivent demander conseil sur la préservation de la fertilité avant le traitement.

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

Les effets de ZAVEDOS sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été systématiquement évalués.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par ZAVEDOS avec les fréquences suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations
Très fréquent : infection.
Peu fréquent : sepsis/septicémies.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées
Peu fréquent : leucémies secondaires (leucémies myéloïdes aiguës, et syndrome myélodysplasique).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : anémies, leucopénies, neutropénies, neutropénie fébrile, pancytopénies, thrombocytopénies.

Affections du système immunitaire
Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très fréquent : anorexie.
Peu fréquent : hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale), déshydratation.
Fréquence indéterminée : hyperphosphorémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphaturie (syndrome de lyse tumorale).

Affections cardiaques
Très fréquent : tachycardie sinusale, tachyarythmies, bradycardie, diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
Fréquent : cardiomyopathie.
Peu fréquent : anomalies de l'ECG (dont modifications non spécifiques du segment ST), infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.
Très rare : bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, myocardite, péricardite.

Affections vasculaires
Fréquent : phlébite, thrombose veineuse profonde, hémorragies.
Peu fréquent : choc.
Très rare : bouffées de chaleur, embolie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées, mucite/stomatite, douleurs abdominales ou sensations de brûlures.
Fréquent : hémorragies du tractus gastro-intestinal, coliques.
Peu fréquent : œsophagites et colites (incluant des entérocolites sévères/ entérocolites neutropéniques avec perforation).
Très rare : érosions/ulcérations.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Toxicité locale (fréquence indéterminée) :

- En cas d'extravasation : douleur locale, lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, inflammation sévère du tissu sous-cutané).
- En cas de réaction au point d'injection : scléroses au sein des petits vaisseaux.

Très fréquent : alopécie.
Fréquent : rash, prurit, réactions cutanées réactivées dans la zone irradiée.
Peu fréquent : urticaire, hyperpigmentation cutanée et unguéale, cellulite pouvant être sévère, nécrose tissulaire.
Très rare : érythème acral.

Affections du rein et des voies urinaires
Très fréquent : coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : fièvre, céphalée, frisson

Investigations
Très fréquent : diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG (anomalie de l'onde T).
Fréquent : élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Affection du système nerveux
Rare : hémorragie cérébrale.

Système hématopoïétique

Une myélosuppression marquée est l'effet indésirable le plus sévère du traitement par ZAVEDOS. Celle-ci est toutefois nécessaire à l'éradication des cellules leucémiques (voir rubrique 4.4).

Cardiotoxicité
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 dose-limitante (voir rubrique 4.4).

Description de certains effets indésirables
Gastro-intestinaux
Stomatite et, dans certains cas graves, ulcération de la muqueuse, déshydratation due à des vomissements et diarrhées sévères ; risque de perforation du côlon.

Autres effets indésirables : hyperuricémie
Une prévention des symptômes de l'hyperuricémie, par hydratation, alcalinisation des urines et prophylaxie par allopurinol, peut minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Les effets indésirables sont similaires chez les adultes et les enfants, à l'exception d'une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines chez les enfants.

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 via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9. Surdosage

Le surdosage comporte un risque de toxicité myocardique aiguë et différée et un risque de majoration de la myélodépression et des autres effets indésirables.

L'administration de très fortes doses d'idarubicine risque de provoquer une toxicité myocardique aiguë dans les 24 heures et une myélodépression sévère pendant les 7 à 14 jours suivants.

Le traitement repose sur le maintien des fonctions vitales dans des unités de soins spéciales, sur des mesures comme des transfusions sanguines et des soins infirmiers palliatifs.

Des cas d'insuffisance cardiaque différée ont été observés plusieurs mois après le surdosage en anthracyclines.

Il convient donc de surveiller soigneusement le patient et, si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent, d'instaurer un traitement adéquat.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anthracyclines et apparentés, code ATC L01DB06. (L : antinéoplasiques et immunomodulateurs)

Antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines.

L'idarubicine interagit avec l'ADN en s'intercalant entre 2 bases adjacentes, interagit avec la topoisomérase II, et a un effet inhibiteur sur la synthèse des acides nucléiques.

La modification apportée sur la position 4 du noyau de l'anthracycline confère à l'idarubicine une forte lipophilie ; de ce fait, l'idarubicine présente une meilleure pénétration intracellulaire que la doxorubicine ou la daunorubicine.

Le principal métabolite, l'idarubicinol, a montré une activité antitumorale in vivo et in vitro, sur des modèles expérimentaux.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration I.V. chez des patients présentant des fonctions rénales ou hépatiques normales, la demi-vie d'élimination de l'idarubicine se situe entre 11 et 25 heures.

97 % et 94 % respectivement d'idarubicine et d'idarubicinol, métabolite actif, sont liés aux protéines plasmatiques pour une concentration de 10 ng/ml.

Le médicament a été dosé dans les cellules sanguines et médullaires nucléées de patients leucémiques. Ces études montrent que les concentrations cellulaires d'idarubicine atteignent leur maximum quelques minutes après l'injection. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol dans les cellules nucléées du sang et de la moelle sont plus de 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

La valeur extrêmement élevée de la clairance plasmatique totale (0,7 à 0,9 l/min), bien supérieure au débit hépatique prévu, traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus et suggère l'existence d'un métabolisme extra-hépatique important.

L'idarubicine est en grande partie transformée en un métabolite actif, l'idarubicinol, dont la demi-vie d'élimination est plus lente, entre 41 et 69 heures.

La vitesse d'élimination de ZAVEDOS est à peu près comparable dans le plasma et les cellules, sa demi-vie terminale est d'environ 15 heures.

L'idarubicine, métabolisée en majeure partie sous forme d'idarubicinol, est éliminée par voie biliaire et rénale.

Populations à risque

Insuffisance hépatique et rénale

La pharmacocinétique de l'idarubicine chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale n'a pas été complètement étudiée. Il est probable que chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère, le métabolisme de l'idarubicine peut être altéré et conduire à une augmentation des concentrations systémiques d'idarubicine. Le métabolisme de l'idarubicine peut être affecté par une insuffisance rénale. C'est pourquoi l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4) et l'idarubicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Les mesures pharmacocinétiques effectuées chez 7 patients pédiatriques recevant du chlorhydrate d'idarubicine par voie intraveineuse à des doses comprises entre 15 et 40 mg/m^2 pendant 3 jours ont montré que la demi-vie médiane de l'idarubicine était de 8,5 heures (écart : 3,6 – 26,4 heures). Le métabolite actif, l'idarubicinol, s'est accumulé pendant les 3 jours de traitement, avec une demi-vie médiane de 43,7 heures (écart : 27,8 – 131 heures). Dans une autre étude, les mesures pharmacocinétiques effectuées chez 15 patients pédiatriques recevant du chlorhydrate d'idarubicine par voie orale à des doses comprises entre 30 et 50 mg/m^2 pendant 3 jours ont montré que le pic de concentration plasmatique de chlorhydrate d'idarubicine était de 10,6 ng/ml (écart : 2,7 – 16,7 ng/ml à la dose de 40 mg/m^2). La demi-vie terminale médiane de l'idarubicine était de 9,2 heures (écart : 6,4 – 25,5 heures). Une accumulation significative d'idarubicinol a été observée sur la période de traitement de 3 jours. La demi-vie terminale de l'idarubicine observée après administration par voie intraveineuse

était comparable à celle observée après administration par voie orale chez les patients pédiatriques.

Chez l'adulte, après administration par voie orale de 10 à 60 mg/m² de chlorhydrate d'idarubicine, le chlorhydrate d'idarubicine était rapidement absorbé avec des pics de concentrations plasmatiques de 4 à 12,65 ng/ml atteints de 1 à 4 heures après l'administration. La demi-vie terminale était de 12,7 ± 6 heures (moyenne ± ET). Après administration d'idarubicine par voie intraveineuse chez des adultes, la demi-vie terminale était de 13,9 ± 5,9 heures et comparable à celle observée après administration par voie orale.

La C_{max} de l'idarubicine étant comparable chez les enfants et les adultes après administration par voie orale, la cinétique de l'absorption ne semble pas différente entre ces deux populations.

Après administration aussi bien par voie orale que par voie intraveineuse, les valeurs de la demi-vie d'élimination de l'idarubicine diffèrent chez les enfants et chez les adultes :

Les valeurs de clairance corporelle totale de l'idarubicine comprises entre 30 et 107,9 $l/h/m^2$ observées chez les adultes sont supérieures aux valeurs comprises entre 18 et 33 $l/h/m^2$ observées dans la population pédiatrique. Bien que le volume de distribution de l'idarubicine soit très grand tant chez l'adulte que chez l'enfant, ce qui suggère que la majeure partie du médicament se lie aux tissus, la demi-vie d'élimination plus courte et la clairance corporelle totale plus faible ne s'expliquent pas totalement par un volume de distribution apparent plus faible chez l'enfant que chez l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose.

6.2. Incompatibilités

L'association avec l'héparine entraîne une précipitation du produit.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, la solution est stable 48 heures à température comprise entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur) ou 24 heures à une température ne dépassant pas +25 °C.

Ce médicament ne contient pas de conservateur antibactérien. Par conséquent une préparation aseptique ne peut être garantie et le produit doit être préparé immédiatement avant administration et tout produit non utilisé doit être éliminé.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre): boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Du fait de la nature toxique de ZAVEDOS, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- le personnel médical doit être entraîné à l'administration de ce type de médicament,
- toute femme enceinte doit être exclue de la manipulation de ce médicament,
- en cas de fuite ou de renversement du produit, la surface doit être traitée puis 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 ou les yeux, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou à l'eau savonneuse ou avec une solution de bicarbonate de sodium, et consulter un médecin,
- tous les objets utilisés pour l'administration et le nettoyage (y compris les gants) ainsi que les flacons entamés doivent être placés dans des sacs spéciaux destinés à l'incinération.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

10803211H : poudre en flacon (verre), boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 août 2010

Date de dernier renouvellement : 11 août 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05 avril 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A.

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