Doxorubicin Pfizer 10 mg/5 ml, solution injectable.
Doxorubicin Pfizer 50mg/25ml, solution injectable

Chlorhydrate de DOXORUBICINE

Date : 10/2025. Version : 0.04

Marché de référence : Royaume Uni

Tunisie

Mentions légales longues

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doxorubicin Pfizer 10 mg/5 mL, solution injectable.
Doxorubicin Pfizer 50mg/25mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de doxorubicine à 2 mg/mL.

Excipient à effet notoire :
La doxorubicine à 10 mg/5 mL en solution injectable contient 17,7 mg de sodium par 5 mL.
La doxorubicine à 50 mg/25 mL en solution injectable contient 88,5 mg de sodium par 25 mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour administration en intraveineuse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Antimitotique et cytotoxique, la doxorubicine s'est montrée efficace pour obtenir une régression dans de nombreuses affections néoplasiques, notamment la leucémie aiguë, les lymphomes, les sarcomes des tissus mous et ostéogéniques, les malignités pédiatriques et les tumeurs solides chez l'adulte, en particulier les carcinomes du sein et du poumon.

La doxorubicine est fréquemment utilisée dans les polychimiothérapies en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. La doxorubicine ne peut pas être utilisée en tant qu'agent antibactérien.

4.2. Posologie et mode d'administration

La dose totale de doxorubicine par cycle peut varier en fonction de ses modalités d'utilisation dans le cadre de chaque traitement (ex. : en monothérapie ou en polythérapie avec d'autres médicaments cytotoxiques) et selon l'indication.

La solution est administrée à travers la tubulure d'une perfusion intraveineuse à écoulement libre. L'injection dure entre 3 et 10 minutes. Cette méthode limite le risque de thrombose ou d'extravasation périveineuse qui peut conduire à une cellulite, une vésication ou une nécrose graves. L'injection directe en bolus n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut se produire même en présence d'un retour sanguin adéquat par aspiration à travers l'aiguille (voir rubrique 4.4).

La posologie est généralement calculée à partir de la surface corporelle. En monothérapie, la dose initiale recommandée de doxorubicine par cycle chez l'adulte est généralement de 60 à 75 mg/m^2 de surface corporelle. La dose initiale totale par cycle peut être administrée en une seule fois, répartie sur 3 jours successifs ou divisée en doses injectées aux jours 1 et 8. Dans des conditions normales de rétablissement après une toxicité induite par le médicament (en particulier la dépression de la moelle osseuse et la stomatite), chaque cycle de traitement peut être répété toutes les 3 à 4 semaines. Si un chevauchement de toxicités se produit lorsque la doxorubicine est utilisée en association avec d'autres agents antitumoraux, la dose de doxorubicine peut être réduite à 30-60 mg/m^2 toutes les trois semaines.

Si la posologie doit être calculée en fonction du poids corporel, il a été démontré que l'administration de doxorubicine en une seule dose toutes les trois semaines réduit considérablement la mucosite, un

effet toxique désagréable. Néanmoins, certaines personnes continuent à penser qu'un fractionnement de la dose sur trois jours successifs (0,4 à 0,8 mg/kg ou 20 à 25 mg/m^2 par jour) s'avère plus efficace, même au prix d'une toxicité accrue. Si la posologie doit être calculée en fonction du poids corporel, une dose unique de 1,2 à 2,4 mg/kg doit être administrée toutes les trois semaines.

Au rythme d'une injection par semaine, l'administration de doxorubicine s'est révélée aussi efficace qu'au rythme de trois injections par semaine. La dose recommandée est de 20 mg/m^2 par semaine. Néanmoins, des réponses objectives ont été observées à 16 mg/m^2. L'administration hebdomadaire permet de réduire la cardiotoxicité.

Il se peut également que la posologie doive être réduite chez les enfants, les patients obèses et les personnes âgées.

Il peut être envisagé de recourir à une dose initiale plus faible ou à des intervalles plus longs entre les cycles chez les patients ayant reçu un traitement antérieur intensif ou présentant une infiltration néoplasique de la moelle osseuse (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
En cas d'atteinte de la fonction hépatique, la posologie de la doxorubicine doit être réduite comme suit :

Taux de bilirubine sérique	**Posologie recommandée**
1,2 à 3,0 mg/100 mL	50 % de la dose normale
>3,0 mg/100 mL	25 % de la dose normale

La doxorubicine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la doxorubicine, à l'un des excipients énumérés à la rubrique 6.1, aux autres anthracyclines ou aux anthracènediones.

Utilisation par intraveineuse (IV) :
- Myélosuppression persistante
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance myocardique sévère
- Infarctus du myocarde récent
- Arythmie sévère
- Traitement antérieur avec des doses cumulées maximales de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines et d'anthracènediones (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La doxorubicine doit être administrée exclusivement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques.

Avant de débuter un traitement par doxorubicine, le patient doit se remettre des toxicités aiguës résultant d'un éventuel traitement cytotoxique antérieur (stomatite, neutropénie, thrombocytopénie, infection généralisée, etc.).

La clairance systémique de la doxorubicine est réduite chez les patients obèses (>130 % du poids corporel idéal) (voir rubrique 4.2).

Fonction cardiaque

Le traitement par anthracycline présente un risque de cardiotoxicité qui peut se manifester par des événements précoces (aigus) ou tardifs (retardés).

Événements précoces (aigus) : Les effets cardiotoxiques précoces de la doxorubicine sont essentiellement constitués de la tachycardie sinusale et/ou d'anomalies de l'ECG, par exemple des modifications non spécifiques de l'onde ST-T. Des cas de tachyarythmie ont également été signalés, manifestés notamment par des contractions ventriculaires prématurées, de la tachycardie ventriculaire, de la bradycardie, des blocs auriculo-ventriculaires et des blocs de branche. En règle générale, ces effets ne permettent pas de prédire le développement ultérieur d'une cardiotoxicité tardive. Ils ne constituent habituellement pas une cause d'arrêt du traitement par doxorubicine.

Événements tardifs (retardés) : En règle générale, la cardiotoxicité tardive se développe à un stade avancé du traitement par doxorubicine ou sous 2 à 3 mois après l'arrêt de celui-ci. Néanmoins, des événements ultérieurs, plusieurs mois ou années après la fin du traitement, ont également été rapportés. La cardiomyopathie tardive se manifeste par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminuée et/ou par des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (IC) tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème dépendant, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Des effets subaigus tels que la péricardite/myocardite ont également été rapportés. L'IC menaçant le pronostic vital constitue la toxicité cumulée dose-limitante du médicament. Il s'agit de la forme la plus grave de cardiomyopathie induite par les anthracyclines.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement du patient par doxorubicine. Elle doit être surveillée tout au long du traitement afin de limiter le risque d'insuffisance cardiaque sévère. Une surveillance régulière de la FEVG pendant le traitement permet de limiter ce risque, la doxorubicine devant être rapidement arrêtée dès les premiers signes d'altération fonctionnelle. La procédure quantitative appropriée pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque (test de la FEVG) s'appuie sur l'angiographie isotopique MUGA ou l'échocardiographie (ECHO). Une évaluation initiale de la fonction cardiaque à l'aide d'un ECG et d'une angiographie MUGA ou d'une ECHO est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité accrue. La FEVG doit être examinée régulièrement par MUGA ou ECHO, en particulier si le patient reçoit des doses d'anthracycline cumulées plus élevées. La même technique d'évaluation doit être utilisée tout au long de la période de suivi.
La probabilité de développer une IC, estimée à environ 1 à 2 % avec une dose cumulée de 300 mg/m^2, augmente lentement jusqu'à la dose cumulée totale de 450-550 mg/m^2. Par la suite, le risque de développer une IC augmente fortement. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée maximale de 550 mg/m^2.

Les facteurs de risque de cardiotoxicité incluent les maladies cardiovasculaires actives ou latentes, les radiothérapies antérieures ou concomitantes de la région médiastinale/péricardique, les traitements antérieurs par d'autres anthracyclines ou anthracènediones, l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de supprimer la contractilité cardiaque ou d'agents cardiotoxiques (ex. : trastuzumab) et un âge supérieur à 70 ans. Les patients qui reçoivent des anthracyclines après avoir arrêté un traitement par d'autres agents cardiotoxiques, en particulier ceux qui possèdent une longue demi-vie tels que le trastuzumab, peuvent aussi présenter un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable, avec une persistance dans la circulation sanguine pouvant aller jusqu'à 7 mois. Par conséquent, les médecins doivent si possible éviter les traitements à base d'anthracyclines jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si cela n'est pas possible, il est recommandé de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient.

La fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients recevant des doses cumulées élevées et ceux qui présentent des facteurs de risque. Toutefois, la doxorubicine peut entraîner une cardiotoxicité à des doses cumulées plus faibles, y compris en l'absence de facteurs de risque cardiaque.

Les enfants et les adolescents présentent un risque accru de cardiotoxicité tardive après l'administration de doxorubicine. Les femmes pourraient être davantage exposées que les hommes.

Le suivi par une évaluation périodique de la fonction cardiaque est recommandé pour surveiller ce phénomène.

Il est probable que la toxicité de la doxorubicine et des autres anthracyclines ou anthracènediones présente un effet cumulatif.

Toxicité hématologique
La doxorubicine peut entraîner une myélosuppression. Le profil hématologique doit être évalué avant et pendant chaque cycle de traitement par doxorubicine, y compris au moyen d'une numération différentielle des globules blancs (leucocytes). La toxicité hématologique de la doxorubicine se manifeste principalement par une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversibles proportionnelles à la dose. Elles constituent les toxicités dose-limitantes aiguës les plus courantes de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement leur plus faible intensité entre 10 et 14 jours après l'administration du médicament. Dans la plupart des cas, la numération des leucocytes/neutrophiles revient à la normale après 21 jours. Des épisodes de thrombocytopénie et d'anémie peuvent également survenir. Les conséquences cliniques de la myélosuppression sévère sont la fièvre, l'infection, le sepsis/la septicémie, le choc septique, l'hémorragie, l'hypoxie tissulaire ou le décès.

Leucémie secondaire
Des cas de leucémie secondaire, avec ou sans phase préleucémique, ont été rapportés chez les patients traités par anthracyclines. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque ces médicaments sont administrés en combinaison avec des agents antinéoplasiques qui altèrent l'ADN, lorsque le patient a reçu un prétraitement intensif par des médicaments cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. Ces leucémies peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans.

Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fécondité
Les tests *in vitro* et *in vivo* ont révélé des effets génotoxiques et mutagènes pour la doxorubicine.

Chez la femme, la doxorubicine peut provoquer une infécondité durant le traitement. Elle peut aussi entraîner une aménorrhée. L'ovulation et les menstruations semblent reprendre après l'arrêt du traitement, néanmoins une ménopause prématurée peut survenir.

La doxorubicine est mutagène. Elle peut induire des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. L'oligospermie ou l'azoospermie peut être permanente. Cependant, il a été rapporté que le nombre de spermatozoïdes était revenu à la normale dans certains cas. Ce rééquilibrage peut se produire plusieurs années après la fin du traitement. Tout homme qui suit un traitement par doxorubicine doit utiliser une méthode contraceptive efficace.

Toxicité embryofœtale
La doxorubicine peut provoquer une génotoxicité. Deux méthodes de contraception efficaces (dont, par exemple, une méthode barrière) sont requises pour les patients hommes et femmes durant le traitement et pendant une certaine période après le traitement par doxorubicine. Il doit être conseillé aux patients qui souhaitent avoir des enfants après la fin du traitement d'obtenir, si cela est approprié et disponible, un avis médical sur le plan génétique (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement du RCP).

Fonction hépatique
La principale voie d'élimination de la doxorubicine est le système hépatobiliaire. La bilirubine sérique totale doit être évaluée avant et pendant le traitement par doxorubicine. Chez les patients qui présentent un taux élevé de bilirubine, la clairance du médicament peut être plus lente, avec une hausse de la toxicité globale. L'administration d'une dose plus faible est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2). Les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère doivent être exclus du traitement par doxorubicine (voir rubrique 4.3).

Autres

La doxorubicine peut potentialiser la toxicité des autres traitements anticancéreux. Des cas d'exacerbation de cystite hémorragique induite par les cyclophosphamides et d'hépatotoxicité accrue de la 6-mercaptopurine ont été rapportés. Des toxicités radio-induites (myocarde, muqueuses, peau et foie) ont également été signalées.

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des événements de thrombophlébite et de thromboembolie, y compris des embolies pulmonaires (certaines fatales), ont été rapportés de manière fortuite lors de l'utilisation de la doxorubicine.

Syndrome de lyse tumorale

La doxorubicine peut induire une hyperuricémie en raison de l'important catabolisme des purines qui accompagne la lyse rapide des cellules néoplasiques induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être contrôlés après le traitement initial. L'hydratation, l'alcalinisation des urines et la prophylaxie de l'hyperuricémie par allopurinol peuvent limiter les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Vaccinations

L'administration de vaccins vivants ou atténués chez des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, y compris la doxorubicine, peut provoquer des infections sévères, voire fatales. L'administration d'un vaccin vivant doit être évitée chez les patients traités par doxorubicine. Des vaccins inactivés peuvent être administrés, mais leur efficacité risque d'être plus faible.

Informations sur les excipients

La doxorubicine 10 mg/5 mL et 50 mg/25 mL contient 17,7 mg et 88,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut respectivement à 0,9 % et 4,43 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

La doxorubicine est un substrat majeur des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2D6 et de la P glycoprotéine (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs du CYP3A4, du CYP2D6 et/ou de la P-gp (ex. : vérapamil). Elles accroissent la concentration et l'effet clinique de la doxorubicine. Les inducteurs du CYP3A4 (ex. : phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) et de la P-gp peuvent diminuer la concentration de doxorubicine.

L'ajout de cyclosporine à la doxorubicine peut augmenter l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration en fonction du temps pour la doxorubicine et le doxorubicinol, peut-être en raison d'une diminution de la clairance du médicament parent et du métabolisme du doxorubicinol. Selon des rapports publiés dans la littérature médicale, l'ajout de cyclosporine à la doxorubicine entraînerait une toxicité hématologique plus profonde et prolongée par rapport à l'emploi de la doxorubicine seule. Des cas de comas et de convulsions ont également été décrits à la suite de l'administration concomitante de cyclosporine et de doxorubicine.

À forte dose, la cyclosporine augmente le taux sérique et la myélotoxicité de la doxorubicine.

La doxorubicine est principalement utilisée en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. Une toxicité additionnelle peut survenir, notamment au niveau de la moelle osseuse, du système hématologique et du tractus gastro-intestinal (voir rubrique 4.4). L'utilisation de la doxorubicine en polychimiothérapie avec d'autres médicaments potentiellement cardiotoxiques et l'administration concomitante d'autres agents cardioactifs (ex. : bloqueurs des canaux calciques) nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement. Les modifications de la fonction hépatique induites par les traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité de la doxorubicine.

Le paclitaxel, lorsqu'il est administré avant la doxorubicine, peut faire augmenter la concentration plasmatique de la doxorubicine et/ou de ses métabolites. D'après certaines données, une augmentation plus faible est observée lorsque la doxorubicine est administrée avant le paclitaxel.

L'utilisation du trastuzumab en association avec des anthracyclines (telles que le chlorhydrate de doxorubicine) est associée à un risque cardiotoxique accru. Actuellement, le trastuzumab et les anthracyclines ne doivent pas être utilisés en association, sauf dans le cadre d'études cliniques bien contrôlées avec surveillance de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique, une hausse de 21 % de l'ASC de la doxorubicine a été observée lorsqu'elle était administrée avec du sorafénib à 400 mg deux fois par jour. La portée clinique de cette observation est inconnue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La doxorubicine a des effets pharmacologiques délétères sur la grossesse et/ou le fœtus ou le nouveau-né.

Sauf en cas de nécessité absolue, la doxorubicine ne doit pas être administrée pendant la grossesse en raison de son potentiel embryotoxique. Si la doxorubicine est administrée à une femme enceinte ou qui déclare une grossesse pendant le traitement, celle-ci doit être avertie des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement et d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces (dont, par exemple, une méthode barrière) pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose. Il est recommandé aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser deux méthodes de contraception efficaces (dont, par exemple, une méthode barrière) pendant le traitement par doxorubicine et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

Allaitement
La doxorubicine passe dans le lait maternel. La doxorubicine pouvant causer des réactions graves chez les nouveau-nés allaités, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par doxorubicine ni pendant au moins 10 jours après la dernière dose.

Fertilité
Il est recommandé aux hommes et aux femmes de demander des conseils sur la préservation de la fertilité avant de débuter le traitement.

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

Les effets de la doxorubicine 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 rapportés en lien avec le traitement par doxorubicine sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥10 %), fréquents (≥1 %, <10 %), peu fréquents (≥0,1 %, <1 %), rares (≥0,01 %, <0,1 %), très rares (<0,01 %) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquents	Infection.
Fréquents	Sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie myéloblastique aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquents	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquents	Appétit diminué
Fréquence indéterminée	Déshydratation, hyperuricémie
Affections oculaires	
Fréquents	Conjonctivite
Fréquence indéterminée	Kératite, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections cardiaques	
Fréquents	Insuffisance cardiaque, tachycardie sinusale
Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire, tachyarythmie, bloc de branche
Affections vasculaires	
Peu fréquents	Embolie
Fréquence indéterminée	Choc, hémorragie, thrombophlébite, phlébite, bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquents	Inflammation muqueuse/stomatite, diarrhée, vomissement, nausée
Fréquents	Œsophagite, douleur abdominale
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale, gastrite érosive, colite, altération de la couleur de la muqueuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquents	Érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopécie
Fréquents	Urticaire, rash, hyperpigmentation cutanée, hyperpigmentation des ongles
Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité, phénomène de rappel, prurit, trouble de la peau
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 fréquents	Fièvre, asthénie, frissons
Fréquents	Réaction au site de perfusion

Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Très fréquents	Fraction d'éjection diminuée, électrocardiogramme anormal, transaminases anormales, poids augmenté[b]
[a]Pendant un à deux jours après l'administration [b]Rapporté chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce qui recevaient un traitement adjuvant contenant de la doxorubicine (essai 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 (CNPV) ou via l'unité de pharmacovigilance Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9. Surdosage

Des doses uniques de 250 mg et 500 mg de doxorubicine se sont avérées fatales. Elles peuvent provoquer une dégénérescence myocardique aiguë dans les 24 heures et une myélosuppression sévère (principalement sous la forme d'une leucopénie ou d'une thrombocytopénie) dont les effets sont au plus haut entre 10 et 15 jours après l'administration. Un traitement de soutien doit être prodigué au patient durant cette période, par exemple à travers des transfusions sanguines et des soins en isolement.

Un surdosage aigu de doxorubicine entraîne des effets toxiques au niveau gastro-intestinal (principalement des mucosites). En règle générale, ce phénomène survient rapidement après l'administration du médicament, et la plupart du temps un retour à la normale est observé sous trois semaines.

Une insuffisance cardiaque tardive peut se produire jusqu'à six mois après le surdosage. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et, en cas de signes d'insuffisance cardiaque, recevoir un traitement conventionnel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et substances apparentées, code ATC : L01DB01.

La doxorubicine est un agent antitumoral. Bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été clairement établi avec précision, elle élimine probablement les cellules tumorales en altérant la synthèse de l'acide nucléique.

Le mécanisme d'action suggéré est le suivant :

Intercalation dans l'ADN (qui inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines), formation de superoxydes et de radicaux libres hautement réactifs, chélation des cations divalents, inhibition de la pompe sodium-potassium et liaison de la doxorubicine à certains éléments des membranes cellulaires (en particulier les lipides membranaires, la spectrine et la cardiolipine). Les concentrations les plus élevées du médicament sont observées dans les poumons, le foie, la rate, les reins, le cœur, l'intestin grêle et la moelle osseuse. La doxorubicine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration par intraveineuse, la courbe de disparition plasmatique de la doxorubicine est triphasique avec des demi-vies de 12 minutes, 3,3 heures et 30 heures. La longueur relative de la demi-vie d'élimination terminale reflète la distribution de la doxorubicine dans un compartiment tissulaire profond. Seuls 33 à 50 % environ du médicament (ou des produits de dégradation) marqué par un agent fluorescent ou tritié, respectivement, peuvent se retrouver dans l'urine, la bile et les fèces jusqu'à 5 jours après l'injection par intraveineuse. Le reste de la doxorubicine et des produits de dégradation semble être conservé pendant longtemps dans les tissus de l'organisme.

Chez les patients atteints de cancer, la doxorubicine est réduite en adriamycinol, un agent cytotoxique actif. Cette conversion semble être catalysée par les aldo-céto réductases dépendantes du pH et cytoplasmiques, présentes dans tous les tissus, qui jouent un rôle important pour déterminer la pharmacocinétique globale de la doxorubicine.

Les glycosidases microsomales présentes dans la plupart des tissus divisent la doxorubicine et l'adriamycinol en aglycones inactifs. Les aglycones peuvent ensuite subir une 0-déméthylation, puis une conjugaison à des esters de sulfate ou de glucuronide, et enfin une excrétion dans la bile.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune information en plus de celles présentées ailleurs dans ce Résumé des caractéristiques du produit n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparation injectable
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique

6.2. Incompatibilités

La doxorubicine ne doit pas être mélangée à l'héparine, car un précipité peut se former et il n'est pas recommandé de mélanger la doxorubicine à d'autres médicaments. Tout contact prolongé avec une solution à pH alcalin doit être évité, car il entraîne une hydrolyse du médicament.

La doxorubicine ne doit pas être mélangée au fluorouracile (ex. : dans la même poche de perfusion IV ou au raccord en Y d'une ligne de perfusion IV), car il a été signalé que ces médicaments peuvent former un précipité du fait de leur incompatibilité. Si un traitement concomitant par doxorubicine et fluorouracile est nécessaire, il est recommandé de rincer la ligne IV entre les deux médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons individuels en verre, de 5 mL (10 mg), et 25 mL (50 mg).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les recommandations de protection suivantes sont formulées en raison de la nature toxique de cette substance :

- Le personnel doit être formé aux bonnes techniques de reconstitution et de manipulation.
- En cas de grossesse, le personnel féminin ne doit pas manipuler le médicament.
- Les manipulateurs de la doxorubicine doivent porter des vêtements de protection : lunettes de protection, blouses ainsi que gants et masques jetables.
- Définir une zone désignée pour la reconstitution (de préférence sous une hotte à flux laminaire). Protéger le plan de travail avec du papier absorbant plastifié jetable.
- Placer tous les éléments utilisés pour la reconstitution, l'administration ou le nettoyage, y compris les gants, dans des sacs à déchets à haut risque en vue d'une incinération à haute température.
- En cas de fuite ou de déversement du produit, traiter avec une solution d'hypochlorite de sodium diluée (1 % de chlore), de préférence en détrempant, puis rincer à l'eau.
- Éliminer tout le matériel de nettoyage comme indiqué précédemment.
- En cas de contact avec la peau, laver abondamment la surface concernée à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium. Ne pas frotter la peau avec une brosse à récurer.
- En cas de contact avec l'œil, soulever la paupière et rincer à grande eau pendant au moins 15 minutes. Faire examiner la personne par un médecin.
- Toujours se laver les mains après le retrait des gants.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

Doxorubicin Pfizer10mg/5ml : **8063181H**
Doxorubicin Pfizer 50mg/25ml : **8063182H**

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

Date de première autorisation : 20 août 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE

Tableau A.

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.