

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Epirubicin Hikma 2 mg/ml solution intravésicale/solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Un flacon de 5 ml solution injectable d'Epirubicin Hikma contient 10 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Un flacon de 10 ml solution injectable d'Epirubicin Hikma contient 20 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Un flacon de 25 ml solution injectable d'Epirubicin Hikma contient 50 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Un flacon de 100 ml solution injectable d'Epirubicin Hikma contient 200 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Excipients à effet notoire :

Epirubicin Hikma 10 mg/5 ml

Ce médicament contient moins de 1 mmol sodium (23 mg) dans chaque flacon.

Epirubicin Hikma 20 mg/10 ml

Ce médicament contient 34,48 mg de sodium dans chaque flacon.

Epirubicin Hikma 50 mg/25 ml

Ce médicament contient 86,19 mg de sodium dans chaque flacon.

Epirubicin Hikma 200 mg/100 ml

Ce médicament contient 344,73 mg de sodium dans chaque flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution intravésicale/Solution injectable

Solution rouge transparente.

pH : 2,5 – 3,5

Osmolalité : 270 – 330 mOsmol/kg

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

L'épirubicine est utilisée pour traiter une série d'affections néoplasiques, y compris :

- cancer du sein
- cancer des ovaires avancé
- cancer gastrique
- cancer bronchique à petites cellules

Administrée intravésicalement, l'épirubicine s'est révélée bénéfique dans le traitement :

- carcinomes papillaires transitionnels de la vessie
- carcinomes *in situ*
- prophylaxie intravésicale contre la récurrence d'un cancer superficiel de la vessie après résection transurétrale.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le chlorhydrate d'épirubicine est destiné uniquement à un usage intraveineuse ou intravésicale.

Le chlorhydrate d'épirubicine n'est pas actif lorsqu'administré oralement et ne doit pas être injecté par voie intramusculaire ou intrathécale.

##### Utilisation par voie intraveineuse (IV)

Il est recommandé d'administrer le médicament dans la tubulure d'une perfusion IV de sérum physiologique coulant librement après avoir contrôlé le bon positionnement de l'aiguille dans la veine. Cette méthode minimise le risque d'extravasation du médicament et assure le rinçage de la veine avec un sérum physiologique après l'administration du médicament. Une extravasation de l'épirubicine de la veine pendant l'injection peut entraîner des lésions tissulaires sévères, voire une nécrose. Une sclérose veineuse peut résulter de l'injection dans des vaisseaux de petit calibre ou d'injections répétées dans la même veine.

##### Posologie conventionnelle

Lorsque le chlorhydrate d'épirubicine est administré seul, la posologie conseillée chez l'adulte est de 60-90 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle; le médicament doit être injecté dans la veine pendant 3 à 5 minutes et l'administration de cette dose doit être répétée à des intervalles de 21 jours en fonction de l'état hématomédullaire du patient.

##### Doses élevées

Le chlorhydrate d'épirubicine comme agent unique à doses élevées dans le traitement du cancer du poumon doit être administré selon les régimes suivants :

Cancer du poumon

– Carcinome à petites cellules du poumon (non prétraité) : 120 mg/m<sup>2</sup> au jour 1, toutes les 3 semaines.

Cancer du sein

En traitement adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce et présentant des ganglions lymphatiques positifs, il est conseillé d'administrer le chlorhydrate d'épirubicine par voie intraveineuse à des doses allant de 100 mg/m<sup>2</sup> (comme dose unique au jour 1) à 120 mg/m<sup>2</sup> (en deux doses réparties aux jours 1 et 8), toutes les 3 à 4 semaines en combinaison avec de la cyclophosphamide et du 5-fluorouracil par voie intraveineuse et du tamoxifène par voie orale.

Le médicament doit être administré en bolus intraveineux pendant 3 à 5 minutes ou par perfusion de 30 minutes. Des doses plus faibles (60-75 mg/m<sup>2</sup> pour le traitement normal et 105-120 mg/m<sup>2</sup> pour un traitement à doses élevées) sont conseillées pour les patients présentant une fonction médullaire réduite suite à une chimiothérapie ou une radiothérapie précédente, à l'âge ou à une infiltration néoplasique dans la moelle. La dose complète par cycle peut être répartie sur 2 ou 3 jours consécutifs.

La dose doit être réduite de manière adéquate lorsque le médicament est utilisé en association à d'autres agents antitumoraux. Puisque la voie d'élimination principale de l'épirubicine est le système hépatobiliaire, la posologie sera réduite chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, afin d'éviter un accroissement de la toxicité générale. Une insuffisance hépatique modérée (bilirubine : 1,4 - 3 mg/100 ml) impose une réduction de 50 % de la dose, tandis qu'une insuffisance sévère (bilirubine > 3 mg/100 ml) nécessite une réduction de la dose de 75 %.

Une insuffisance rénale modérée ne semble pas nécessiter de réduction de la dose étant donné la quantité

limitée d'épirubicine éliminée par cette voie.

#### Utilisation par voie intravésicale

L'épirubicine peut être administrée par voie intravésicale pour le traitement du cancer de la vessie superficiel et du carcinome *in situ*. Elle ne doit pas être utilisée de cette manière pour le traitement de tumeurs invasives ayant pénétré la paroi de la vessie où un traitement systémique ou une chirurgie sont plus appropriés. L'épirubicine a également été utilisée avec succès par voie intravésicale comme agent prophylactique après une résection transurétrale de tumeurs superficielles afin de prévenir une récurrence.

Bien que de nombreux régimes aient été utilisés, le suivant peut être utile comme guide : pour le traitement : 8 instillations hebdomadaires de 50 mg/50 ml (dilution avec du sérum physiologique ou de l'eau distillée stérile). En présence d'une toxicité locale (cystite chimique), il est recommandé de réduire la posologie à 30 mg/50 ml. Pour le carcinome *in situ* : jusqu'à 80 mg/50 ml en fonction de la tolérance individuelle du patient.

Pour la prophylaxie, le régime le plus fréquemment utilisé comprend 4 x administrations hebdomadaires de 50 mg/50 ml suivies de 11 x instillations mensuelles de la même dose.

La solution doit rester dans la vessie pendant 1 heure. Pour éviter toute dilution excessive dans l'urine, il est important de donner l'instruction au patient de ne rien boire durant les 12 heures qui précèdent l'instillation. Durant l'instillation, le patient devra être tourné de temps à autre et recevoir l'instruction d'uriner à la fin de la période d'instillation.

#### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres anthracyclines ou anthracénédiones.

- Les patientes qui allaitent

Utilisation intraveineuse:

- Myelosuppression persistante
- Insuffisance hépatique sévère
- insuffisance myocardique grave
- Infarctus du myocarde récent
- arythmies sévères
- traitements précédents avec les doses cumulées maximales d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines et d'anthracénédiones (voir rubrique 4.4)
- patients souffrant d'infections systémiques aiguës
- angor instable
- cardiomyopathie

Utilisation intravésicale:

- infections des voies urinaires
- inflammation de la vessie
- hématurie
- tumeurs invasives ayant pénétré la paroi de la vessie
- problèmes de cathétérisation

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**Mises en garde générales** - L'épirubicine ne peut être administrée que sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques.

Avant d'entamer un traitement par épirubicine, les patients doivent s'être rétablis de toxicités aiguës (p.

ex. stomatite sévère, neutropénie, thrombocytopénie et infections généralisées) induites par un traitement cytotoxique antérieur.

Le traitement à doses élevées de chlorhydrate d'épirubicine (p. ex.  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines) peut provoquer des effets indésirables généralement similaires à ceux observés aux doses standards ( $< 90$  mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines), mais la sévérité de la neutropénie et de la stomatite/mucosite peut être plus importante. Le traitement par le chlorhydrate d'épirubicine à doses élevées nécessite une attention particulière en raison des complications cliniques potentielles dues à l'importante myélosuppression.

**Fonction cardiaque** - La cardiotoxicité constitue un risque des traitements aux anthracyclines et peut se manifester par des événements précoces (c'est-à-dire aigus) ou tardifs (retardés).

*Événements précoces (ou aigus)* - La cardiotoxicité précoce d'épirubicine se manifeste principalement sous la forme d'une tachycardie sinusale et/ou d'anomalies électrocardiographiques (ECG), notamment des changements non spécifiques de l'onde ST-T. Des tachyarythmies, y compris des contractions ventriculaires prématurées, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie, ainsi qu'un bloc de branche et un bloc atrioventriculaire, ont été rapportés. Ces effets n'annoncent généralement pas l'apparition subséquente d'une cardiotoxicité retardée. Ils sont rarement considérés significatifs sur le plan clinique et ne sont généralement pas d'indications pour arrêter le traitement par épirubicine.

*Événements tardifs (ou retardés)* - La cardiotoxicité retardée se manifeste généralement relativement tard dans le traitement par épirubicine ou dans les 2 à 3 mois qui suivent la fin du traitement, mais des événements plus tardifs (plusieurs mois à plusieurs années après l'arrêt du traitement) ont également été rapportés. La cardiomyopathie différée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) tels qu'une dyspnée, l'œdème pulmonaire, un œdème déclive, la cardiomégalie et l'hépatomégalie, l'oligurie, l'ascite, l'épanchement pleural et le rythme de galop. L'insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital représente la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité dose-limitante cumulative du médicament.

Le risque d'apparition d'une ICC augmente rapidement en cas d'administration de doses cumulatives croissantes totales de chlorhydrate d'épirubicine dépassant 900 mg/m<sup>2</sup> ; cette dose cumulative ne doit être dépassée qu'avec une extrême prudence (voir rubrique 5.1).

Avant toute instauration d'un traitement par épirubicine, la fonction cardiaque du patient doit être évaluée et elle doit être surveillée en permanence tout au long de la période de traitement pour minimiser le risque de défaillances cardiaques sévères. Ce risque peut être réduit grâce à un suivi régulier de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au cours du traitement, avec un arrêt rapide de l'épirubicine dès les premiers signes d'altération de la fonction. La méthode de choix pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque est l'évaluation de la FEVG mesurée par angiographie radio-isotopique multiplane (MUGA) ou échocardiographie (ECHO). Une évaluation cardiaque initiale au moyen d'un ECG et scan MUGA ou d'une ECHO est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité accrue. Il faudra pratiquer des déterminations répétées de la FEVG par scan MUGA ou ECHO, en particulier chez les patients qui reçoivent des doses cumulées plus élevées d'anthracyclines. La technique utilisée pour l'évaluation de la fonction cardiaque doit être cohérente tout au long du suivi.

Vu le risque de cardiomyopathie, une dose cumulative de 900 mg/m<sup>2</sup> de chlorhydrate d'épirubicine ne doit être dépassée qu'avec une extrême prudence.

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire évolutive ou latente et les patients ayant reçu ou recevant une radiothérapie concomitante dans la région médiastinale/péricardique peuvent avoir un risque potentiel de cardiotoxicité plus élevé. Ces traitements antérieurs comprennent d'autres anthracyclines ou anthracénédiones ainsi que l'utilisation concomitante d'autres médicaments

susceptibles d'inhiber la contractilité cardiaque et les médicaments cardiotoxiques (p. ex. le trastuzumab) (voir rubrique 4.5) avec un risque accru chez les patients âgés.

Une insuffisance cardiaque (de classe II-IV de la NYHA [New York Heart Association]) a été observée chez des patients recevant du trastuzumab en monothérapie ou en association avec des anthracyclines telles que l'épirubicine. Cette insuffisance cardiaque peut être modérée à sévère et a été associée à des cas de décès.

Le trastuzumab et les anthracyclines telles que l'épirubicine ne doivent pas être associés, sauf dans le cadre d'une étude clinique bien contrôlée impliquant une surveillance cardiaque. Les patients ayant déjà reçu des anthracyclines dans le passé présentent également un risque de cardiotoxicité en cas de traitement par trastuzumab, même si le risque est plus faible qu'en cas d'utilisation concomitante de trastuzumab et d'anthracyclines.

Étant donné que la demi-vie du trastuzumab est d'environ 28 à 38 jours, il peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement par trastuzumab. Les patients recevant des anthracyclines telles que l'épirubicine après avoir arrêté un traitement par trastuzumab peuvent présenter un risque accru de cardiotoxicité. Si possible, les médecins doivent éviter tout traitement à base d'anthracyclines jusqu'à 27 semaines après l'arrêt de l'administration du trastuzumab. En cas d'utilisation d'anthracyclines telles que l'épirubicine, la fonction cardiaque du patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique pendant le traitement par trastuzumab après l'administration d'épirubicine, elle doit être traitée par les médicaments classiques destinés à cette indication.

La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement minutieuse chez les patients recevant des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Cependant, une cardiotoxicité peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles d'épirubicine, indépendamment de la présence ou de l'absence de facteurs de risque cardiaques.

La toxicité de l'épirubicine et d'autres anthracyclines ou anthracénédiones est probablement additive.

**Toxicité hématologique** – Comme d'autres agents cytotoxiques, l'épirubicine peut provoquer une myélosuppression. Les profils hématologiques doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement par épirubicine, notamment les numérations différentielles des globules blancs (GB). Une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) dose-dépendante réversible constituent les principales manifestations de la toxicité hématologique d'épirubicine et constituent la toxicité aiguë dose-limitante la plus courante de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie sont généralement plus sévères avec des schémas posologiques plus élevés et dans la majorité des cas un nadir est atteint entre les jours 10 et 14 qui suivent l'administration du médicament. Ces effets sont toutefois généralement transitoires : le nombre de globules blancs/neutrophiles revient à des valeurs normales dans la majorité des cas au jour 21. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent également survenir. Les conséquences cliniques de la myélosuppression sévère comprennent la fièvre, l'infection, un état septique / une septicémie, un choc septique, une hémorragie, une hypoxie tissulaire ou le décès.

**Leucémie secondaire** – Une leucémie secondaire avec ou sans phase préleucémique a été rapportée chez des patients traités par des anthracyclines, y compris par l'épirubicine. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque ces médicaments sont donnés en association avec des agents antinéoplasiques qui endommagent l'ADN ou en combinaison avec une radiothérapie ainsi que chez les patients ayant suivi des prétraitements lourds avec des cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. Ces leucémies peuvent avoir un délai de latence de 1 à 3 ans (voir rubrique 5.1).

**Fonction gastro-intestinale** - L'épirubicine est émétogène. Une mucosite/stomatite apparaît généralement peu après l'administration du médicament ; les formes sévères peuvent évoluer en ulcérations des muqueuses en l'espace de quelques jours. La majorité des patients récupèrent de cet

événement indésirable dans le courant de la troisième semaine de traitement.

**Fonction hépatique** – L'épirubicine est principalement éliminée par le foie et la bile. Avant de commencer le traitement par épirubicine et durant le traitement, il faudra évaluer les taux sériques totaux de la bilirubine et de la phosphatase alcaline (AST et ALT). Les patients ayant des taux de bilirubine ou d'AST élevés peuvent avoir une clairance plus lente d'épirubicine, ce qui peut conduire à une augmentation de la toxicité. Chez ces patients, une réduction de la dose est recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités avec de l'épirubicine (voir rubrique 4.3).

**Fonction rénale** – Les taux sériques de créatinine doivent être mesurés avant et pendant le traitement. Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant des taux sériques de créatinine > 5 mg/dl (voir rubrique 4.2).

**Effets au site d'injection** – L'injection dans un petit vaisseau ou les injections répétées dans la même veine peuvent provoquer une phlébosclérose. Le respect des procédures d'administration recommandées peut réduire le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection (voir rubrique 4.2).

**Extravasation** – L'extravasation d'épirubicine à partir de la veine dans le cadre d'une administration intraveineuse peut provoquer des douleurs locales, d'importantes lésions tissulaires (vésication, cellulite sévère) et une nécrose. Si des signes ou symptômes d'extravasation apparaissent pendant l'administration intraveineuse d'épirubicine, la perfusion du médicament doit être arrêtée immédiatement. L'effet secondaire d'extravasation des anthracyclines peut être évité ou réduit par l'utilisation immédiate d'un traitement spécifique, p. ex. dexrazoxane (veuillez consulter les notices concernées en cas d'utilisation). La douleur du patient peut être soulagée en refroidissant la zone et en la maintenant froide, en utilisant de l'acide hyaluronique et du DMSO. Etant donné qu'une nécrose peut se développer plusieurs semaines après l'extravasation, les patients doivent être étroitement surveillés pendant la période qui suit ce type d'événement. Un chirurgien plastique doit être consulté en vue d'une éventuelle exérèse.

**Autres** – Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des cas de thrombophlébite et des événements thromboemboliques, y compris l'embolie pulmonaire (dans certains cas fatale), ont été occasionnellement rapportés dans le cadre de l'utilisation d'épirubicine.

**Syndrome de lyse tumorale** – En raison de l'important catabolisme de la purine qui accompagne la lyse rapide des cellules néoplasiques induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale), l'épirubicine peut induire une hyperuricémie. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium, et la créatininémie doivent dès lors être évalués après l'instauration du traitement. L'hydratation, l'alcalinisation des urines et la prophylaxie par allopurinol pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

**Effets immunosuppresseurs/Sensibilité aux infections** – L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, y compris l'épirubicine, peut provoquer des infections sévères, voire fatales (voir rubrique 4.5). L'administration d'un vaccin vivant doit être évitée chez les patients traités par épirubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés mais la réponse à ces vaccins peut être réduite.

**Système reproducteur** – L'épirubicine peut induire une génotoxicité. Les hommes et les femmes traités par l'épirubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées. Il est conseillé aux patients qui désirent avoir des enfants après la fin de leur traitement, de s'informer, le cas échéant, si cela s'avère utile.

#### **Mises en garde et précautions supplémentaires pour les autres modes d'administration**

**Voie intravésicale** – L'administration d'épirubicine peut provoquer des symptômes de cystite chimique

(tels que dysurie, polyurie, nocturie, strangurie, hématurie, gêne vésicale, nécrose de la paroi vésicale) et constriction vésicale. Une attention particulière doit être accordée aux problèmes de cathétérisation (p. ex. obstruction urétérale due à des tumeurs intravésicales massives).

**Intra-arterial route** - Intra-arterial administration of epirubicin (transcatheter arterial embolisation for the localized or regional therapies of primary hepatocellular carcinoma or liver metastases) may produce (in addition to systemic toxicity qualitatively similar to that observed following intravenous administration of epirubicin) localized or regional events which include gastro-duodenal ulcers (probably due to reflux of the drugs into the gastric artery) and narrowing of bile ducts due to drug-induced sclerosing cholangitis. This route of administration can lead to widespread necrosis of the perfused tissue.

### **Information importante concernant certains ingrédients d'Epirubicin Hikma**

#### **Epirubicin Hikma 10 mg/5 ml**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **Epirubicin Hikma 20 mg/10 ml**

Ce médicament contient 34,48 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 1,72 % de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour l'adulte.

#### **Epirubicin Hikma 50 mg/25 ml**

Ce médicament contient 86,19 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 4,31 % de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour l'adulte.

#### **Epirubicin Hikma 200 mg/100 ml**

Ce médicament contient 344,73 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 17,24 % de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour l'adulte.

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

L'épirubicine est principalement utilisée en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. La toxicité additive peut plus particulièrement survenir par le biais d'effets médullaires/hématologiques et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'épirubicine en association avec une chimiothérapie basée sur d'autres médicaments potentiellement cardiotoxiques, ainsi que l'utilisation concomitante d'autres composés cardioactifs (p. ex. des antagonistes calciques), nécessite une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.

L'épirubicine est largement métabolisée dans le foie. Les changements de la fonction hépatique induits par des traitements concomitants peuvent influencer le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité de l'épirubicine (voir rubrique 4.4).

Les anthracyclines, y compris l'épirubicine, ne doivent pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques à moins que la fonction cardiaque du patient ne soit étroitement surveillée. Les patients qui reçoivent des anthracyclines après avoir arrêté un traitement avec d'autres agents cardiotoxiques, et plus particulièrement ceux ayant de longs temps de demi-vie d'élimination comme le trastuzumab, peuvent également présenter un risque élevé de cardiotoxicité. La demi-vie du trastuzumab est d'environ 28 à 38 jours et il peut rester dans la circulation pendant une période pouvant aller jusqu'à 27 semaines. Pour cette raison, les médecins doivent donc éviter les traitements à base d'anthracyclines pendant 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. Si des anthracyclines sont utilisées avant ce délai, une étroite surveillance de la fonction cardiaque est recommandée.

Les vaccinations avec un vaccin vivant doivent être évitées chez les patients qui reçoivent de l'épirubicine. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

La cimétidine a induit une augmentation de 50 % de l'ASC de l'épirubicine et son administration doit être arrêtée pendant le traitement par épirubicine.

Lorsqu'il est donné avant l'épirubicine, le paclitaxel peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques d'épirubicine inchangée et de ses métabolites, ces derniers n'étant toutefois ni toxiques, ni actifs. La co-administration de paclitaxel ou de docétaxel n'a pas influencé la pharmacocinétique de l'épirubicine lorsque l'épirubicine a été administrée avant le taxane.

Cette combinaison peut être utilisée en cas d'administration décalée des deux agents. Les perfusions d'épirubicine et de paclitaxel doivent être effectuées avec des intervalles d'au moins 24 heures entre les 2 agents.

Le dexvérapamil peut modifier la pharmacocinétique d'épirubicine et éventuellement augmenter ses effets myélosuppresseurs.

Une étude a révélé que le docétaxel peut augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites d'épirubicine lorsqu'il est administré immédiatement après l'épirubicine.

La quinine peut accélérer la distribution initiale d'épirubicine du sang vers les tissus et influencer la distribution d'épirubicine dans les globules rouges.

La co-administration d'interféron alfa-2b peut provoquer une réduction aussi bien de la demi-vie d'élimination terminale que de la clairance totale d'épirubicine.

En cas de (pré)traitement avec des médicaments qui ont des effets sur la moelle osseuse (c'est-à-dire les agents cytotoxiques, le sulphonamide, le chloramphénicol, le diphénylhydantoïne, les dérivés de l'amidopyrine et les antirétroviraux), il faut garder à l'esprit qu'il peut y avoir une forte altération de l'hématopoïèse.

La dépression médullaire peut être plus importante chez les patients recevant un traitement combiné par une anthracycline et du dexrazoxane.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

(Voir rubrique 5.3)

##### Grossesse

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceintes pendant le traitement et ces femmes doivent utiliser une contraception efficace.

Les études effectuées chez l'animal indiquent que l'épirubicine peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Si l'épirubicine est utilisée pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant l'administration de ce médicament, elle doit être informée concernant le risque potentiel pour le fœtus.

Aucune étude n'a été réalisée chez des femmes enceintes. L'épirubicine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement justifient les risques potentiels pour le fœtus.

##### Allaitement

On ne sait pas si l'épirubicine est excrétée dans le lait maternel. Cependant, étant donné que de nombreux médicaments, y compris d'autres anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel, le risque pour le

nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Ces médicaments peuvent provoquer des réactions indésirables potentiellement graves chez les nourrissons. Les mères doivent par conséquent arrêter immédiatement l'allaitement avant de commencer un traitement par épirubicine.

#### Fertilité

L'épirubicine pourrait induire des dommages chromosomiques au niveau des spermatozoïdes chez l'homme. Les hommes traités avec de l'épirubicine doivent utiliser une contraception efficace et, si nécessaire, demander conseil concernant la préservation de sperme en raison de la possibilité d'une stérilité irréversible causée par le traitement.

L'épirubicine peut entraîner une aménorrhée ou une ménopause prématurée chez les femmes préménopausées.

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

Aucun événement indésirable particulier n'a été rapporté en ce qui concerne l'influence de l'épirubicine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés sous traitement par épirubicine aux fréquences suivantes :

Classes de systèmes d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10.000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminé (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>	Infection, conjonctivite		Sepsis, * pneumonie*			
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>			Leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphocytaire aiguë			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopenie Neutropénie fébrile					
<b>Affections du système immunitaire</b>				Réaction anaphylactique*		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Anorexie Déshydratation*		Hyperuricémie*		
<b>Affections oculaires</b>	Kératite					
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie ventriculaire, bradycardie, bloc AV, bloc de branche, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive				
<b>Affections vasculaires</b>	Bouffées de chaleur, phlébite*	Hémorragies*, rougissement*	Embolie, embolie artérielle*, thrombophlébite*			Choc*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et</b>			Embolie pulmonaire*			

<b>médiastinales</b>						
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, vomissements, stomatite, mucosite, diarrhée	Douleurs gastro-intestinales*, érosion gastro-intestinale*, ulcère gastro-intestinal*	Hémorragie gastro-intestinale*			Malaise abdominal, pigmentation buccale*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie, toxicité cutanée	Rash/prurit, pigmentation unguéale*, maladies de la peau, hyperpigmentation*	Urticaire* Érythème*			Réaction de photosensibilité*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Chromaturie*†					
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Aménorrhée					
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Malaise, pyrexie*	Frissons*	Asthénie			
<b>Investigations</b>	Taux de transaminases anormaux	Baisse de la fraction d'éjection				
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Cystite chimique*§					Phénomène de rappel *Δ

\* EI identifié post-commercialisation.

† Coloration rouge de l'urine pendant 1 à 2 jours après l'administration.

§ Après administration intravésicale.

Δ Hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel à la radiothérapie).

#### 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9. Surdosage**

Le surdosage aigu d'épirubicine entraîne une importante myélosuppression (principalement leucopénie et thrombocytopenie), des effets toxiques gastro-intestinaux (principalement inflammation de la muqueuse) et des complications cardiaques aiguës. Une insuffisance cardiaque latente a été observée avec les anthracyclines plusieurs mois à plusieurs années après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être étroitement surveillés. Si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent, les patients doivent être traités conformément aux directives conventionnelles.

Traitement: Symptomatique. L'épirubicine ne peut pas être éliminée par dialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Groupe 16.1.6 – Agent antinéoplasique. Cytotoxiques. Agents intercalants de l'ADN ; code ATC : L01D B03

Le mécanisme d'action d'épirubicine est lié à sa possibilité de se lier à l'ADN. Des études de cultures cellulaires ont démontré une pénétration cellulaire rapide, la localisation dans le noyau et l'inhibition de la synthèse de l'acide nucléique et de la mitose. L'épirubicine s'est montrée active sur un large spectre de tumeurs expérimentales, parmi lesquelles les leucémies L1210 et P388, le sarcome SA180 (formes solides et ascitiques), le mélanome B16, le carcinome du sein, le carcinome du poumon Lewis et le carcinome du colon 38. Elle a également montré une efficacité contre les tumeurs humaines transplantées chez des souris athymiques (mélanome, carcinome du sein, du poumon, de la prostate et des ovaires).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients dont les fonctions hépatique et rénale sont normales, les niveaux de plasma suivent, après injection intraveineuse de 60-150 mg/m<sup>2</sup> du médicament, un schéma tri-exponentiel décroissant avec une première phase très rapide et une phase finale lente, avec une demi-vie moyenne d'environ 40 heures. Ces doses entrent dans les limites de la linéarité pharmacocinétique tant valeurs de la clairance plasmatique que de la voie métabolique. Les métabolites les plus importants identifiés sont l'épirubicinol (épirubicine 13-OH) et les glucuronides d'épirubicine et d'épirubicinol.

La 4'-O-glucuronidation distingue l'épirubicine de la doxorubicine et peut expliquer l'élimination plus rapide d'épirubicine ainsi que sa toxicité réduite. Les concentrations plasmatiques du métabolite le plus important, le dérivé 13-OH (épirubicinol) sont systématiquement moins élevées et pratiquement parallèles à celles du médicament non modifié.

L'épirubicine est surtout éliminée par le foie ; les valeurs clairance plasmatique élevée (0,9 l/min) indiquent que cette élimination lente est due à une distribution tissulaire étendue. L'excrétion urinaire représente environ 9-10% de la dose administrée en 48 heures.

La voie biliaire est la principale voie d'élimination; on retrouvera environ 40% de la dose administrée dans la bile endéans les 72 heures. Le médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration répétée d'épirubicine, les principaux organes cibles chez le rat, le lapin et le chien étaient le système hémolymphopoïétique, le tractus gastro-intestinal, le rein, le foie et les organes reproducteurs. L'épirubicine était également cardiotoxique chez les espèces testées.

Elle était génotoxique et, comme les autres anthracyclines, carcinogène chez le rat.

L'épirubicine était embryotoxique chez le rat. Aucune malformation n'a été constatée chez les rats ou les lapins ; toutefois, comme pour d'autres anthracyclines et médicaments cytotoxiques, l'épirubicine doit être considérée comme potentiellement tératogène.

Une étude de tolérance locale chez les rats et les souris a montré que l'extravasation d'épirubicine provoque une nécrose des tissus.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Lactate de sodium (solution à 50 %)  
Acide chlorhydrique (1N) pour les adaptations pH  
Chlorure de sodium  
Eau pour injections

## **6.2. Incompatibilités**

Tout contact prolongé avec une solution à pH alcalin doit être évité étant donné que cela peut mener à l'hydrolyse du médicament, ainsi que de solutions contenant de bicarbonate de sodium. Seules les dilutions reprises sous la rubrique 6.3 peuvent être utilisées.

Ni l'injection d'Epirubicin, ni aucune solution diluée d'Epirubicin ne doit être mélangée à d'autres médicaments. En raison d'une incompatibilité physique (précipitation), l'épirubicine ne doit pas être mélangée à l'héparine.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans

Une stabilité chimique et physique a été démontrée après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %, pendant 72 heures en cas de conservation au réfrigérateur.

Toutefois, il est préférable, d'un point de vue microbiologique, d'utiliser immédiatement le produit. En cas de non-utilisation immédiate, les périodes de conservation pendant l'utilisation et les conditions avant utilisation tombent sous la responsabilité de l'utilisateur et ne dépasseront normalement pas une durée de 24 heures à 2 à 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière .

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons transparents (en verre de type I) munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et d'un capuchon en aluminium.

### 10 mg/5 ml

Emballage de 1 flacon contenant 5 ml de solution.

### 20 mg/10 ml

Emballage de 1 flacon contenant 10 ml de solution.

### 50 mg/25 ml

Emballage de 1 flacon contenant 25 ml de solution.

### 200 mg/100 ml

Emballage de 1 flacon contenant 100 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Epirubicin Hikma peut être dilué avec du glucose 5% ou du chlorure de sodium 0,9% et administré en perfusion intraveineuse. La solution de perfusion doit être préparée directement avant l'emploi.

La solution pour injection ne contient aucun agent conservateur et toute partie non utilisée du flacon devra immédiatement être jetée.

#### Administration intraveineuse

L'épirubicine doit être administrée dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse (chlorure de sodium 0,9 % ou glucose 5 %) coulant librement. Afin de minimiser le risque de thrombose ou d'extravasation périverneuse, la durée de perfusion varie entre 3 et 20 minutes en fonction de la posologie et du volume de la solution de perfusion. Une injection directe n'est pas recommandée étant donné le risque d'extravasation qui peut se produire même en cas de remontée adéquate du sang après aspiration (voir rubrique 4.4).

Éliminer toute solution non utilisée.

#### Administration par voie intravésicale

L'épirubicine doit être instillée à l'aide d'un cathéter et maintenue dans la vessie pendant une heure. Le patient doit être retourné au cours de l'instillation, afin d'assurer un contact le plus étendu possible entre la muqueuse vésicale *pelvienne* et la solution. Afin d'éviter sa dilution dans l'urine, le patient doit être instruit de ne pas boire de liquide au cours des 12 heures précédant l'instillation. Le patient doit être instruit de vider sa vessie à la fin de l'instillation.

#### **Directives de manipulation et d'élimination en toute sécurité d'agents antinéoplasiques :**

1. lorsqu'une solution pour perfusion doit être préparée, l'opération sera effectuée par du personnel formé et dans des conditions aseptiques.
2. la préparation d'une solution pour perfusion doit être effectuée dans un endroit aseptisé désigné à cet effet.
3. le port de gants de protection jetables, de lunettes, de blouse et d'un masque est obligatoire.
4. toutes les précautions seront prises pour éviter que le médicament n'entre accidentellement en contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau et/ou avec une solution de chlorure de sodium 0,9%. En demander ensuite une appréciation médicale par un médecin.
5. en cas de contact avec la peau, laver minutieusement la zone concernée à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium. Ne pas abraser la peau avec une brosse. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants.
6. Si le produit a suinté ou fait des taches, cela doit être traité avec une solution d'hypochlorure de sodium diluée (1% de chlore disponible) ; de préférence, par immersion, puis traiter à l'eau. Tous les matériaux utilisés pour le nettoyage doivent être jetés tel que décrit dans le détail ci-dessous.
7. Aucune personne enceinte ne peut manipuler la préparation cytotoxique.
8. il est impératif de prendre les mesures et précautions adéquates lors de l'élimination des objets (seringues, aiguilles) utilisés pour dissoudre et/ou diluer les produits médicaux cytotoxiques. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n.º 8, 8A - 8B  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel: +351 21 980 84 10  
e-mail: [portugalgeral@hikma.com](mailto:portugalgeral@hikma.com)

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

5 ml Epirubicin Hikma 2 mg/ml solution intravésicale/solution injectable: BE557857  
10 ml Epirubicin Hikma 2 mg/ml solution intravésicale/solution injectable: BE557866  
25 ml Epirubicin Hikma 2 mg/ml solution intravésicale/solution injectable: BE557875  
100 ml Epirubicin Hikma 2 mg/ml solution intravésicale/solution injectable: BE557884

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 7 avril 2020  
Date de dernier renouvellement : 30 avril 2024

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 12/2024