

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doxorubicin Accord Healthcare 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine

Chaque flacon de 5 ml contient 10 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Chaque flacon de 10 ml contient 20 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Chaque flacon de 25 ml contient 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Chaque flacon de 50 ml contient 100 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Chaque flacon de 100 ml contient 200 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Excipient (s) à effet notoire : contient 3,5 mg/ml (0,15 mmol) de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Le produit est une solution transparente, rouge, ayant un pH compris entre 2,5 et 3,5 et une osmolalité comprise entre 270 mOsm/kg et 320 mOsm/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La doxorubicine est indiquée notamment dans le traitement des types de cancers suivants :

- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)
- Cancer du sein
- Carcinome avancé de l'ovaire
- Traitement par voie intravésicale du cancer de la vessie
- Traitement néoadjuvant et adjuvant de l'ostéosarcome
- Sarcome des tissus mous à un stade avancé chez l'adulte
- Sarcome d'Ewing
- Maladie de Hodgkin
- Lymphome non hodgkinien
- Leucémie lymphatique aiguë
- Leucémie myéloblastique aiguë
- Myélome multiple avancé
- Carcinome endométrial avancé ou récurrent
- Tumeur de Wilms
- Cancer papillaire/folliculaire de la thyroïde avancé
- Cancer anaplasique de la thyroïde
- Neuroblastome avancé

La doxorubicine est fréquemment utilisée dans le cadre de schémas de chimiothérapie en association avec d'autres médicaments cytotoxiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

La doxorubicine pour injection doit être exclusivement administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant une grande expérience des traitements cytotoxiques. Par ailleurs, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et fréquente pendant le traitement (voir rubrique 4.4)

En raison du risque de cardiomyopathie souvent mortelle, les risques et bénéfices du traitement doivent être soigneusement mis en balance pour chaque patient avant l'administration du traitement.

La doxorubicine est administrée par voie intraveineuse ou intravésicale et ne doit pas être administrée par voie orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intrathécale. La doxorubicine peut être administrée sous la forme d'un bolus intraveineux en quelques minutes, sous la forme d'une courte perfusion pouvant durer jusqu'à une heure ou sous la forme d'une perfusion continue pouvant durer jusqu'à 96 heures.

La solution est administrée en 3 à 10 minutes dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection ou d'une solution de dextrose à 50 mg/ml (5 %) pour injection. Cette technique minimise le risque de thrombophlébite ou d'extravasation périveineuse, qui peut entraîner localement des cellulalgies sévères, une vésication et une nécrose tissulaire. L'injection intraveineuse directe n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut survenir même en présence d'un retour sanguin suffisant après aspiration à travers l'aiguille.

Administration intraveineuse :

La dose de doxorubicine à administrer dépend du schéma posologique, de l'état général et du traitement antérieur du patient. Le schéma posologique de l'administration du chlorhydrate de doxorubicine peut varier en fonction de l'indication (tumeurs solides ou leucémie aiguë) et en fonction de son utilisation dans le cadre d'un schéma thérapeutique spécifique (en monothérapie ou en association avec d'autres produits cytotoxiques ou dans le cadre de procédures multidisciplinaires associant une chimiothérapie, une procédure chirurgicale et une radiothérapie et un traitement hormonal).

Monothérapie

La posologie est en général calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). Sur cette base, une dose de 60 à 75 mg/m^2 de surface corporelle est recommandée toutes les trois semaines lorsque la doxorubicine est utilisée seule.

Association thérapeutique

Lorsque le chlorhydrate de doxorubicine est administré en association avec d'autres produits antitumoraux dont la toxicité vient s'ajouter à celle de la doxorubicine, comme de fortes doses intraveineuses de cyclophosphamide ou d'autres anthracyclines telles que la daunorubicine, l'idarubicine et/ou l'épirubicine, la posologie de la doxorubicine doit être diminuée pour passer à 30 à 60 mg/m^2 toutes les 3 ou 4 semaines.

Chez les patients qui ne peuvent pas recevoir une dose complète (par exemple, en cas d'immunosuppression ou chez les patients âgés), la posologie alternative est de 15 à 20 mg/m^2 de surface corporelle par semaine.

Administration intravésicale :

La doxorubicine peut être utilisée par instillation intravésicale pour le traitement du cancer superficiel de la vessie ou pour la prophylaxie d'une récurrence tumorale après résection transurétrale (RTU) chez les patients présentant un risque élevé de récurrence. La dose recommandée de chlorhydrate de doxorubicine pour le traitement intravésical localisé des tumeurs superficielles de la vessie est une

instillation de 30-50 mg de doxorubicine dans 25-50 ml d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection. La concentration optimale est d'environ 1 mg/ml. En général, la solution doit rester à l'intérieur de la vessie pendant 1 à 2 heures. Pendant cette période, le patient doit être tourné de 90° toutes les 15 minutes. Le patient ne doit pas boire pendant 12 heures avant le traitement afin d'éviter une dilution indésirable du médicament dans l'urine (ceci devrait réduire la production d'urine jusqu'à environ 50 ml/h). L'instillation peut être répétée après un intervalle d'1 semaine à 1 mois, selon que le traitement est à visée thérapeutique ou prophylactique.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Le chlorhydrate de doxorubicine étant principalement excrété par le foie et la bile, l'élimination du médicament peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une obstruction des voies biliaires, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves.

Les recommandations générales d'ajustement de la dose chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sont basées sur la concentration sérique de bilirubine :

Bilirubine sérique	Dose recommandée
1,2 – 3,0 mg/100 ml	50 %
3,1 – 5,0 mg/100 ml	25 %

La doxorubicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3).

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale (TFG < 10 ml/min), il convient d'administrer uniquement 75 % de la dose prévue.

Afin d'éviter l'apparition d'une cardiomyopathie, il est recommandé que la dose cumulée maximale de doxorubicine (et des médicaments apparentés tels que la daunorubicine) ne dépasse pas 450 à 550 mg/m² de surface corporelle. Il convient de ne pas dépasser une dose totale maximale de 400 mg/m² de surface corporelle et de surveiller la fonction cardiaque chez les patients présentant par ailleurs une cardiopathie et ayant reçu une irradiation médiastinale et/ou cardiaque avant le traitement par des agents alkylants ainsi que chez les patients à haut risque (hypertension artérielle présente depuis plus de 5 ans, antécédents de dommages cardiaques coronariens, valvulaires ou myocardiques, âge supérieur à 70 ans) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants, la posologie peut nécessiter d'être diminuée, veuillez vous reporter aux protocoles thérapeutiques et à la littérature spécialisée.

Patients obèses et patients présentant une infiltration médullaire néoplasique

Il peut être nécessaire d'envisager une diminution de la dose initiale ou une prolongation des intervalles posologiques chez les patients obèses et chez les patients présentant une infiltration médullaire néoplasique (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de doxorubicine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Contre-indications à l'administration intraveineuse :

- Hypersensibilité aux anthracènediones ou aux autres anthracyclines
- Myélosuppression persistante marquée et/ou stomatite sévère induite par un traitement antérieur par d'autres produits cytotoxiques et/ou une radiothérapie

- Traitement antérieur par la dose cumulée maximale de doxorubicine et /ou d'autres anthracyclines (daunorubicine, épirubicine, idarubicine) et anthracènediones (voir rubrique 4.4).
- Infection généralisée
- Insuffisance hépatique sévère
- Arythmies sévères, insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, cardiopathie inflammatoire aiguë
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

Contre-indications à l'administration intravésicale :

- Tumeurs invasives qui ont pénétré la vessie (au-delà de T1)
- Inflammation de la vessie
- Hématurie
- Difficulté d'introduction du cathéter urinaire (par exemple, dans le cas de grosses tumeurs intravésicales)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Hypersensibilité à d'autres anthracyclines ou aux anthracènediones (voir rubrique 4.4)
- Infections des voies urinaires

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La doxorubicine pour injection doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant l'expérience des traitements cytotoxiques administrés par voie intraveineuse ou intravésicale. Le chlorhydrate de doxorubicine peut potentialiser la toxicité des autres traitements anticancéreux. Les complications cliniques potentielles devront être attentivement contrôlées, en particulier chez les patients âgés, chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie, ou chez les patients présentant une myélosuppression ou chez ceux ayant reçu un traitement antérieur par des anthracyclines ou une radiothérapie médiastinale.

Le traitement initial par la doxorubicine nécessite une observation attentive du patient et une surveillance exhaustive des paramètres biochimiques. Il pourrait donc être recommandé d'hospitaliser les patients, au moins pendant la première phase du traitement. La doxorubicine peut entraîner une stérilité pendant la période d'administration du médicament.

Les patients doivent être rétablis s'ils ont souffert des toxicités aiguës d'un traitement cytotoxique antérieur (telles que : stomatite, neutropénie, thrombocytopénie et infections généralisées) avant de commencer le traitement par la doxorubicine.

Avant ou pendant le traitement par la doxorubicine, les examens de surveillance suivants sont recommandés (la fréquence de ces examens va dépendre de l'état général, de la dose et des traitements concomitants) :

- Radiographies des poumons et du thorax et ECG
- Surveillance régulière de la fonction cardiaque (FEVG, déterminée par exemple par ECG, échocardiographie et angiographie multiplane (MUGA))
- Inspection quotidienne de la cavité buccale et du pharynx afin de détecter d'éventuels changements de l'état des muqueuses
- Analyses de sang : hématocrite, plaquettes, numération différentielle des leucocytes, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine, acide urique.

Contrôle du traitement

Avant le commencement du traitement, il est recommandé de mesurer la fonction hépatique à l'aide de tests classiques tels que les dosages de l'ASAT, de l'ALAT et de l'ALP et de la bilirubine et l'exploration de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Contrôle de la fonction ventriculaire gauche

L'analyse de la FEVG à l'aide de l'échographie ou de la scintigraphie cardiaque doit être réalisée en vue d'optimiser l'état cardiaque du patient. Ce contrôle doit être effectué avant le commencement du traitement et après chaque dose accumulée d'environ 100 mg/m² (voir rubrique 4.4).

Fonction cardiaque

La cardiotoxicité est un risque du traitement par les anthracyclines qui peut se manifester par des événements précoces (c.-à-d. aigus) ou tardifs (c.-à-d. différés).

Événements précoces (c.-à-d. aigus) : la cardiotoxicité précoce de la doxorubicine est représentée principalement par une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'ECG telles que des changements non spécifiques de l'onde ST-T. Des tachyarythmies, notamment des contractions ventriculaires prématurées et une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire et un bloc de branche ont aussi été rapportés. Ces symptômes indiquent en général une toxicité transitoire aiguë. Ces effets ne prédisent généralement pas de développement ultérieur d'une cardiotoxicité différée et ne conduisent pas à l'interruption du traitement par la doxorubicine. L'aplatissement et l'élargissement du complexe QRS au-delà des limites normales peuvent indiquer une cardiomyopathie induite par le chlorhydrate de doxorubicine. En règle générale, chez les patients ayant une valeur initiale de FEVG normale (= 50 %), une diminution de 10 % de la valeur absolue ou une diminution en dessous du seuil de 50 % indique un dysfonctionnement cardiaque et dans ce cas, le traitement par le chlorhydrate de doxorubicine devra être envisagé avec prudence.

Événements tardifs (c.-à-d. différés) : la cardiotoxicité différée apparaît en général tardivement pendant le traitement par la doxorubicine ou dans les 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement, mais des événements plus tardifs ont également été rapportés plusieurs mois à plusieurs années après la fin du traitement. La cardiomyopathie différée se manifeste par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou par des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) tels que : dyspnée, œdème pulmonaire, œdème dépendant, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascites, épanchement pleural et rythme galopant. Des effets subaigus tels qu'une péricardite/myocardite ont également été rapportés. L'ICC (insuffisance cardiaque congestive) mettant en danger le pronostic vital constitue la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité cumulative dose limitante du médicament.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant que les patients ne reçoivent un traitement par la doxorubicine et elle doit être surveillée pendant toute la durée du traitement afin de minimiser le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque grave. Ce risque peut être réduit grâce à une surveillance régulière de la FEVG pendant la durée du traitement, et la doxorubicine doit être immédiatement interrompue au premier signe de diminution de la fonction cardiaque. La méthode quantitative appropriée pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) inclut l'angiographie multiplane (MUGA) ou l'échocardiographie (ECHO). Une évaluation initiale de la fonction cardiaque à l'aide d'un ECG et d'une MUGA ou d'une ECHO est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'augmentation de la cardiotoxicité. Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être effectuées, en particulier avec les doses d'anthracyclines plus fortes et cumulées. La technique utilisée pour cette évaluation doit être la même pendant tout le suivi.

La probabilité d'apparition d'une ICC, estimée aux environs de 1 % à 2 % pour une dose cumulée de 300 mg/m², augmente lentement jusqu'à la dose cumulée totale de 450-550 mg/m². Au-delà de cette dose, le risque d'apparition d'une ICC augmente rapidement et il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée maximale de 550 mg/m².

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque comprennent une maladie cardiovasculaire évolutive ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante dans la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur avec d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et l'utilisation concomitante de médicaments ayant la capacité de supprimer la contractilité cardiaque ou de substances cardiotoxiques (par ex., le trastuzumab), ainsi qu'un âge supérieur à 70 ans. Les anthracyclines, dont

la doxorubicine, ne doivent pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques sauf si la fonction cardiaque du patient fait l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.5). Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt d'un traitement par d'autres agents cardiotoxiques, en particulier ceux ayant des demi-vies longues, tels que le trastuzumab, peuvent également être exposés à un risque accru d'apparition d'une cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. Le trastuzumab peut persister jusqu'à 7 mois dans la circulation. Dès lors, les médecins devront si possible éviter d'utiliser un traitement à base d'anthracycline pendant 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si cela n'est pas possible, la fonction cardiaque du patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive.

La fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients recevant des doses élevées cumulées et chez ceux qui ont des facteurs de risque. Toutefois, la cardiotoxicité liée à la doxorubicine peut survenir à des doses cumulées plus faibles et ce, en présence ou en l'absence de facteurs de risque.

Chez les patients dont la fonction cardiaque est diminuée, le bénéfice de poursuivre le traitement doit être mis en balance avec le risque potentiel.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents, le risque de développement d'une cardiotoxicité différée est augmenté à la suite de l'administration de doxorubicine. Les filles peuvent présenter un risque accru par rapport aux garçons. Un suivi cardiaque régulier est recommandé afin de surveiller cet effet.

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

Fonction hépatique

Le système hépatobiliaire constitue la voie principale d'élimination de la doxorubicine. La concentration sérique totale de bilirubine doit être évaluée avant et pendant le traitement par la doxorubicine et la posologie doit être réduite chez les patients dont la fonction hépatique est diminuée. Chez les patients dont la concentration de bilirubine est élevée, la clairance du médicament peut être ralentie et la toxicité globale peut être plus importante. Des doses plus faibles sont recommandées chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas recevoir la doxorubicine (voir rubrique 4.3).

Toxicité hématologique et médullaire

Comme les autres agents cytotoxiques, la doxorubicine peut entraîner une myélosuppression. Les profils hématologiques doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement par la doxorubicine, et doivent inclure des numérations leucocytaires totales et différentielles, des numérations érythrocytaire et plaquettaire. La manifestation principale de la toxicité hématologique de la doxorubicine est une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversible dose-dépendante, qui constitue la toxicité dose-limitante aiguë la plus fréquente de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie peuvent être sévères (et sont généralement plus sévères avec les schémas à doses élevées).

Les nadirs de leucopénie et de neutropénie étaient en général atteints entre le 10^{ème} jour et le 14^{ème} jour après l'administration du médicament ; les numérations de leucocytes/neutrophiles retournent aux valeurs normales dans la plupart des cas au 21^{ème} jour chez les patients ayant une capacité de régénération médullaire normale.

S'il se produit une aplasie médullaire sévère, un traitement approprié de soutien médullaire (administration de cellules souches périphériques et/ou de facteurs stimulant les colonies [CSF]) pourra s'avérer nécessaire. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi apparaître. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère sont notamment : fièvre, infections, sepsie/septicémie, choc

septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès. Il faudra administrer immédiatement des antibiotiques par voie intraveineuse en cas de survenue d'une neutropénie fébrile.

Leucémie secondaire

Une leucémie secondaire, avec ou sans phase préleucémique, a été rapportée chez des patients traités par des anthracyclines (notamment, la doxorubicine). La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque ces médicaments sont administrés en association avec d'autres produits anticancéreux génotoxiques, lorsque les patients ont reçu un traitement préalable lourd 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.

Administration intravésicale

L'administration intravésicale de la doxorubicine peut provoquer des symptômes de cystite chimique (c.-à-d., dysurie, augmentation de la fréquence des mictions, nocturie, strangurie, hématurie, nécrose de la paroi vésicale). Une attention particulière est essentielle en cas de problèmes de cathétérisation (c.-à-d. obstruction urétrale provoquée par une tumeur intravésicale). L'administration intravésicale est contre-indiquée si les tumeurs ont pénétré la vessie (au-delà de T1).

La voie d'administration intravésicale ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des tumeurs invasives qui ont pénétré la paroi vésicale, en cas d'infection des voies urinaires, et dans les états inflammatoires de la vessie.

Extravasation

Une injection incorrecte périverneuse entraîne localement une nécrose et une thrombophlébite. Une sensation de brûlure dans la région de l'aiguille de perfusion est une indication d'administration périverneuse. En cas d'extravasation, la perfusion ou l'injection doit être immédiatement interrompue ; l'aiguille doit être laissée en place pendant un temps bref, puis être retirée après une brève aspiration. En cas d'extravasation, commencer une perfusion intraveineuse de dexrazoxane, 6 heures au plus tard après la survenue de l'extravasation (voir le RCP du dexrazoxane pour la posologie et des informations supplémentaires). Si le dexrazoxane est contre-indiqué, il est recommandé d'appliquer localement du diméthylsulfoxyde (DMSO) à 99 % sur une zone de surface deux fois plus grande que la région atteinte (4 gouttes sur une surface cutanée de 10 cm²) et de répéter cette application trois fois par jour pendant une période d'au moins 14 jours. Si nécessaire, un débridement devra être envisagé. Du fait du mécanisme antagoniste, la zone traitée doit être refroidie après l'application du DMSO (vasoconstriction versus vasodilatation), par exemple, pour réduire la douleur. Ne pas utiliser le DMSO chez les patients qui reçoivent du dexrazoxane pour traiter une extravasation induite par une anthracycline. Les autres mesures pouvant être prises pour traiter les problèmes d'extravasation font l'objet de discussions sujettes à controverse dans la littérature et ne présentent pas de valeur définitive.

Radiothérapie

Des toxicités induites par la radiothérapie (au niveau du myocarde, des muqueuses, de la peau et du foie) ont également été rapportées. Une prudence particulière est indispensable chez les patients ayant reçu une radiothérapie antérieure, chez ceux qui reçoivent une radiothérapie concomitante ou chez ceux à qui il est prévu d'administrer une radiothérapie. Ces patients présentent en effet un risque particulier de réactions localisées au niveau du champ d'irradiation (phénomène de rappel) en cas d'utilisation du chlorhydrate de doxorubicine. Une hépatotoxicité (dommages hépatiques) sévère, parfois mortelle, a été rapportée en cas d'utilisation de ce médicament concurremment à une radiothérapie. Une radiothérapie médiastinale antérieure augmente la cardiotoxicité de la doxorubicine. Il est particulièrement important de ne pas dépasser la dose cumulée de 400 mg/m² dans ce cas.

Carcinogénèse et mutagénèse, altération de la fertilité (voir rubrique 4.6)

La doxorubicine peut avoir des effets génotoxiques et peut provoquer une stérilité pendant la durée d'administration du médicament. Chez les femmes, la doxorubicine peut provoquer une aménorrhée.

Bien que l'ovulation et les règles semblent retourner à la normale après la fin du traitement, une ménopause prématurée peut être observée.

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

La doxorubicine est mutagène et peut entraîner des dommages chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. L'oligospermie ou l'azoospermie peut être permanente ; en revanche, les nombres de spermatozoïdes semblent retourner à des valeurs normales dans certains cas, ce qui peut se produire plusieurs années après la fin du traitement. Les hommes sous traitement par la doxorubicine doivent utiliser des mesures de contraception efficaces.

Toxicité embryo-fœtale

La doxorubicine peut entraîner une génotoxicité. Les patients, hommes et femmes, doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par doxorubicine et pendant une certaine période après l'arrêt de ce traitement. Il faudra conseiller aux patients qui souhaitent avoir des enfants après la fin du traitement de consulter si nécessaire un conseiller génétique si ce service est disponible (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Toxicité gastro-intestinale

Des mucites (essentiellement des stomatites, et moins fréquemment, des œsophagites) peuvent survenir chez certains patients pendant le traitement par doxorubicine. Les signes et symptômes cliniques des mucites sont notamment : douleurs ou sensation d'irritation, érythème, érosions/ulcérations (souvent sur l'aspect latéral entier de la langue et sur les muqueuses sublinguales), saignements et infections. La stomatite se produit généralement rapidement après l'administration du médicament, et dans les cas sévères, elle peut évoluer en quelques jours pour former des ulcérations des muqueuses, mais celles-ci se résorbent généralement vers la troisième semaine du traitement. Des nausées, des vomissements et occasionnellement, des diarrhées et des douleurs abdominales peuvent se produire. Les cas sévères de vomissements et de diarrhées peuvent provoquer une déshydratation.

Les nausées et les vomissements peuvent être évités ou atténués par l'administration d'un traitement antiémétique approprié.

Des ulcérations et des nécroses du côlon, et plus précisément du cæcum, ont été décrites chez des patients atteints de leucémie non lymphoblastique aiguë, traités par un cycle de 3 jours de doxorubicine en association avec la cytarabine. Ces ulcérations peuvent provoquer des hémorragies ou des infections sévères, parfois d'issue fatale.

Traitements anticancéreux :

La doxorubicine peut potentialiser la toxicité d'autres traitements anticancéreux. Une exacerbation de la cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine ont été rapportées. Comme avec les autres produits cytotoxiques, une thrombophlébite et un phénomène thromboembolique, notamment une embolie pulmonaire (dans certains cas à l'issue fatale) ont été rapportés par coïncidence avec l'utilisation de la doxorubicine (voir rubrique 4.8).

Vaccins :

Ce médicament n'est généralement pas recommandé en association avec les vaccins vivants atténués. Il convient d'éviter tout contact avec des personnes récemment vaccinées contre la poliomyélite. L'administration de vaccins à virus vivants ou à virus vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, y compris la doxorubicine, peut entraîner des infections graves, voire fatales. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; toutefois, la réponse à ces vaccins pourrait être diminuée.

Autre :

La clairance systémique de la doxorubicine est diminuée chez les patients obèses (c.-à-d. dont le poids est >130 % du poids corporel idéal) ; ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lorsqu'ils reçoivent un traitement à pleine dose (voir rubrique 4.2).

Syndrome de lyse tumorale :

La doxorubicine peut entraîner une hyperuricémie qui découle du catabolisme important des purines accompagnant la lyse rapide des cellules cancéreuses provoquée par le médicament (syndrome de lyse tumorale) (voir rubrique 4.8). Les concentrations sanguines d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être évaluées après le traitement initial. Des mesures telles qu'une hydratation, une alcalinisation urinaire et une prophylaxie à base d'allopurinol visant à prévenir une hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Le chlorhydrate de doxorubicine peut donner une couleur rouge à l'urine. Les patients doivent être avertis de cet effet et du fait que cela ne pose aucun risque pour la santé.

L'administration ne doit pas être répétée en présence ou en cas d'apparition d'une myélosuppression ou d'une ulcération buccale. Cette dernière manifestation peut être précédée de sensations brûlantes prémonitoires dans la bouche et il est déconseillé de renouveler l'administration du médicament en présence de ce symptôme.

Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité :

Une alopecie et l'arrêt de la pousse de la barbe se produisent fréquemment. Cet effet indésirable est généralement réversible, avec repousse complète de toutes les pilosités dans les deux à trois mois après la fin du traitement.

Des bouffées vasomotrices, une hyperpigmentation de la peau et des ongles, une photosensibilité et une hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel) peuvent également se produire.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire dans des cas rares. Une urticaire et une anaphylaxie ont été rapportées chez des patients traités par doxorubicine ; les signes ou symptômes de ces réactions peuvent varier, allant d'une éruption cutanée et d'un prurit à de la fièvre, des frissons et un choc. Le « syndrome main-pied » (érythrodysesthésie palmo-plantaire ou érythème acral) a également été rapporté.

Sodium

Ce médicament contient 0,15 mmol (3,5 mg) de sodium par ml. Ceci doit être pris en compte par les patients suivant un régime hyposodé. Les différentes présentations de ce médicament contiennent les quantités de sodium suivantes :

Flacon de 5 ml	Cette présentation contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire qu'elle est essentiellement « sans sodium ».
Flacon de 10 ml	Cette présentation contient 35,42 mg de sodium, équivalent à 1,77 % de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.
Flacon de 25 ml	Cette présentation contient 88,55 mg de sodium, équivalent à 4,43 % de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.
Flacon de 50 ml	Cette présentation contient 177,10 mg de sodium, équivalent à 8,85 % de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.
Flacon de 100 ml	Cette présentation contient 354,20 mg de sodium, équivalent à 17,71 % de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La cardiotoxicité de la doxorubicine est potentialisée par l'utilisation antérieure ou concomitante d'autres anthracyclines ou d'autres médicaments potentiellement cytotoxiques (par ex., le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide ou le paclitaxel) ou de produits affectant la fonction cardiaque (tels

que les antagonistes calciques). La fonction cardiaque doit être attentivement surveillée lorsque la doxorubicine est utilisée en même temps que les médicaments mentionnés ci-dessus.

L'utilisation du trastuzumab en association avec les anthracyclines (telles que la doxorubicine) est accompagnée d'un risque cardiotoxique élevé. Le trastuzumab et les anthracyclines ne doivent pas être utilisés en association à l'heure actuelle, sauf dans le cadre d'études cliniques bien contrôlées dans lesquelles la fonction cardiaque est étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

L'hépatotoxicité de la doxorubicine peut être potentialisée par d'autres modalités thérapeutiques hépatotoxiques (par ex., la 6-mercaptopurine).

Le métabolisme de la doxorubicine fait intervenir le Cytochrome P450 (CYP450) et la doxorubicine est un substrat du transporteur Pgp. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP450 et/ou de Pgp peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de doxorubicine et par conséquent, de sa toxicité. Par contre, l'administration concomitante d'activateurs du CYP450, tels que la rifampicine, les barbituriques et le millepertuis, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de doxorubicine et réduire son efficacité.

La ciclosporine, un inhibiteur du CYP3A4 et de Pgp, a augmenté l'ASC de la doxorubicine et du doxorubicinol de 55 % et de 350 %, respectivement. Cette association peut nécessiter un ajustement de la dose. La littérature publiée suggère que l'ajout de ciclosporine à la doxorubicine entraîne une toxicité plus sévère et prolongée par rapport à la toxicité de la doxorubicine en monothérapie. Un coma et/ou des crises d'épilepsie ont également été décrits.

Il a également été montré que la cimétidine diminue la clairance plasmatique et augmente l'ASC de la doxorubicine.

La paclitaxel administré peu avant la doxorubicine peut diminuer la clairance et augmenter les concentrations plasmatiques de la doxorubicine. Certaines données indiquent que cette interaction est moins prononcée lorsque la doxorubicine est administrée avant le paclitaxel.

Les barbituriques peuvent entraîner une accélération de la clairance plasmatique de la doxorubicine, alors que l'administration concomitante de phénytoïne peut entraîner des concentrations plasmatiques de phénytoïne inférieures.

Des concentrations sériques élevées de doxorubicine ont été rapportées après l'administration concomitante de doxorubicine et de ritonavir.

Les effets toxiques d'un traitement par la doxorubicine peuvent être potentialisés lorsque ce médicament est utilisé en association avec d'autres cytostatiques (par exemple, la cytarabine, le cisplatine, le cyclophosphamide). Les associations thérapeutiques avec la cytarabine peuvent entraîner des nécroses du gros intestin accompagnées d'hémorragies massives et d'infections sévères.

La clozapine peut accroître le risque et la sévérité de la toxicité hématologique avec la doxorubicine.

Une néphrotoxicité marquée peut se produire lorsque le traitement par la doxorubicine est associé à de l'Amphotéricine B.

La doxorubicine étant rapidement métabolisée et principalement éliminée par le système biliaire, l'administration concomitante de chimiothérapies ayant un effet hépatotoxique connu (par exemple, la mercaptopurine, le méthotrexate, la streptozocine) pourrait augmenter la toxicité de la doxorubicine du fait de la diminution de la clairance hépatique de ce médicament. La posologie de la doxorubicine doit être modifiée si un traitement concomitant par des médicaments hépatotoxiques est impératif.

La doxorubicine est un produit radiosensibilisant puissant (« radiosensibilisateur ») et le phénomène de rappel induit par ce médicament peut mettre le pronostic vital en danger. Toute radiothérapie antérieure, concomitante ou consécutive peut augmenter la cardiotoxicité ou l'hépatotoxicité de la doxorubicine. Ce fait s'applique également aux traitements concomitants par des médicaments cardiotoxiques ou hépatotoxiques.

La doxorubicine peut entraîner des exacerbations d'une cystite hémorragique provoquée par un traitement antérieur par le cyclophosphamide.

Le traitement par la doxorubicine peut entraîner une augmentation de la concentration sérique en acide urique, il peut donc s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de produits hypo-uricémiants.

La doxorubicine peut réduire la biodisponibilité orale de la digoxine.

Pendant le traitement par la doxorubicine, les patients ne doivent pas recevoir de vaccins actifs et doivent également éviter tout contact avec des personnes récemment vaccinées contre la poliomyélite.

Lors d'une étude clinique, une augmentation de l'ASC de la doxorubicine de 21 % a été observée lorsqu'elle était administrée avec 400 mg de sorafénib deux fois par jour. L'importance clinique de ces résultats est inconnue.

L'utilisation concomitante de doxorubicine et de warfarine peut être accompagnée d'un risque accru d'élévation de l'INR et par conséquent, d'hémorragie. Une réduction de la dose de warfarine peut être nécessaire, avec surveillance étroite de l'INR.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu de son mode d'action cytostatique, on soupçonne que la doxorubicine est susceptible de provoquer des malformations congénitales si elle est administrée pendant la grossesse. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Doxorubicin Accord ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement par doxorubicine.

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

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceintes pendant le traitement et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après l'administration de la dernière dose. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent se voir conseiller d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par doxorubicine et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Il a été montré que la doxorubicine est excrétée dans le lait maternel, par conséquent le risque potentiel pour le nourrisson ne peut pas être exclu. L'utilisation du chlorhydrate de doxorubicine étant contre-indiqué pendant l'allaitement, celui-ci doit être interrompu pendant le traitement par la doxorubicine et pendant au moins deux semaines après l'administration de la dernière dose (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Du fait de sa génotoxicité, la doxorubicine peut avoir un effet négatif sur la fertilité. Il doit être conseillé aux hommes traités par la doxorubicine de se renseigner sur la cryoconservation (ou la cryopréservation) de leur sperme avant le traitement en raison de la possibilité d'une infertilité irréversible due au traitement par doxorubicine.

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

En raison de la fréquence des nausées et des vomissements, il est déconseillé de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le traitement par la doxorubicine entraîne souvent des effets indésirables, et certains de ces effets sont suffisamment graves pour nécessiter une surveillance attentive du patient. La fréquence et le type d'effets indésirables sont influencés par la rapidité de l'administration et par la posologie. La myélosuppression constitue un effet indésirable aigu dose-limitant, mais qui est pour la plupart de nature passagère. Les conséquences cliniques de la toxicité médullaire/hématologique de la doxorubicine peuvent être : fièvre, infections, sepsie/septicémie, choc septique, hémorragies, hypoxie tissulaire ou décès. Des nausées et des vomissements, ainsi qu'une alopecie sont observés chez pratiquement tous les patients.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le traitement par la doxorubicine :

Les fréquences sont définies selon la convention ci-après :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Tableau des effets indésirables	
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Septicémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Rare	Leucémie myéloïde aiguë secondaire lorsque la doxorubicine est administrée en association avec des médicaments anticancéreux qui endommagent l'ADN (voir rubrique 4.4), syndrome de lyse tumorale
Fréquence indéterminée	Leucémie lymphoïde aiguë, leucémie myéloïde aiguë
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatotoxicité, augmentation transitoire des enzymes hépatiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquence indéterminée	Déshydratation, hyperuricémie
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Fréquence indéterminée	Kératite, augmentation du larmoiement
Affections cardiaques	
Très fréquent	Cardiotoxicité
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive, tachycardie sinusale
Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire, tachyarythmie, bloc de branche
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Embolie
Fréquence indéterminée	Choc, hémorragie, thrombophlébite, phlébite, bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Inflammation des muqueuses/stomatite, diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent	Œsophagite, douleurs abdominales
Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale, gastrite érosive, colite, coloration anormale des muqueuses
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie
Fréquent	Urticaire, éruption cutanée, hyperpigmentation cutanée, hyperpigmentation des ongles
Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité, hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel), prurit, trouble cutané
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Des réactions localisées (cystite chimique) peuvent se produire avec le traitement intravésical
Fréquence indéterminée	Chromaturie ^a , insuffisance rénale aiguë
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Bronchospasme
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie, oligospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, asthénie, frissons

Fréquent	Réaction au site de perfusion
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Très fréquent	Diminution de la fraction d'éjection, anomalies à l'électrocardiogramme, transaminases anormales, augmentation pondérale ^b
^a Pendant un à deux jours après l'administration ^b Rapporté chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce recevant un traitement adjuvant contenant de la doxorubicine (étude NSABP B-15)	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Le surdosage aigu par la doxorubicine peut entraîner une myélosuppression (en particulier une leucopénie et une thrombocytopénie), survenant généralement entre 10 et 15 jours après le surdosage, et des altérations cardiaques aiguës, qui peuvent survenir sous 24 heures. Le traitement consiste notamment en des antibiotiques intraveineux, la transfusion de granulocytes et de thrombocytes et des techniques de soins en isolement, et le traitement des effets cardiaques. Il devra être envisagé de déplacer le patient dans une pièce stérile et d'utiliser un facteur de croissance hématopoïétique.

Le surdosage aigu par la doxorubicine conduira à des effets gastro-intestinaux toxiques (principalement une mucite). Ceci apparaît généralement dès l'administration du médicament, mais la plupart des patients sont rétablis dans les trois semaines.

Le surdosage chronique, avec une dose cumulée supérieure à 550 mg/m², augmente le risque de cardiomyopathie et peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive (ICC).

Une insuffisance cardiaque différée peut survenir avec d'autres anthracyclines jusqu'à six mois après le surdosage. Les patients doivent être surveillés avec prudence et traités de façon conventionnelle, à savoir avec des préparations digitaliques, des diurétiques, des vasodilatateurs périphériques et des inhibiteurs de l'ECA, au premier signe d'insuffisance cardiaque.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anthracyclines et substances apparentées
Code ATC : L01DB01

La doxorubicine est un antibiotique appartenant à la famille des anthracyclines. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé. La doxorubicine exercerait son effet anticancéreux par le biais de mécanismes cytotoxiques, et plus particulièrement, une intercalation dans l'ADN, une inhibition de l'enzyme topoisomérase II et la formation d'espèces oxygénées réactives (EOR). Tous ces éléments ont un effet délétère sur la synthèse de l'ADN : l'intercalation de la molécule de doxorubicine entraîne l'inhibition de toutes les ARN et ADN polymérases du fait de perturbations de la reconnaissance des bases et de la spécificité de la séquence. L'inhibition de la topoisomérase II produit des cassures mono ou double brin de l'hélice d'ADN. La scission de l'ADN peut également être due à la réaction chimique avec des espèces oxygénées hautement réactives telles que le radical hydroxyle OH^{*}. Ces événements ont pour conséquences une mutagenèse et des aberrations chromosomiques.

La spécificité de la toxicité de la doxorubicine semble être principalement liée à l'activité proliférative des tissus normaux. Ainsi, la moelle osseuse, les voies gastro-intestinales et les gonades sont les principaux tissus normaux endommagés.

Une raison importante de l'échec du traitement par la doxorubicine et les autres anthracyclines est le développement d'une résistance. Afin d'essayer de surmonter la résistance cellulaire à la doxorubicine, l'utilisation d'un antagoniste calcique tel que le vérapamil a été envisagée, étant donné que la cible cellulaire principale est la membrane cellulaire. Le vérapamil inhibe le transport du calcium par le canal calcique lent et peut améliorer la pénétration de la doxorubicine dans les cellules. L'association de doxorubicine et de vérapamil est liée à des effets cardiotoxiques sévères.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de doxorubicine en perfusion IV continue (sur 48 à 96 heures ou sur 21 jours), les taux plasmatiques maximum sont généralement réduits en fonction de la durée de la perfusion.

Après instillation intravésicale, la doxorubicine pénètre dans les couches superficielles de la muqueuse vésicale. Les taux plasmatiques restent généralement inférieurs à 2 ng/ml.

Distribution

Après injection intraveineuse, la doxorubicine est rapidement éliminée du sang et est largement distribuée dans les tissus, notamment les poumons, le foie, le cœur, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et les reins. Le volume de distribution est de 25 litres environ. Le degré de liaison aux protéines est de 60-70 %.

La doxorubicine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, bien que des concentrations plus élevées puissent être observées dans le liquide céphalo-rachidien en présence de métastases cérébrales ou de dissémination cérébrale leucémique. La doxorubicine est rapidement distribuée dans les ascites, où elle est présente à des concentrations supérieures à celles observées dans le plasma. La doxorubicine est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination

L'élimination de la doxorubicine à partir du sang est triphasique, avec des demi-vies moyennes de 12 minutes (distribution), 3,3 heures et 30 heures environ. La doxorubicine subit un métabolisme rapide dans le foie. Le métabolite principal est le doxorubicinol qui est actif sur le plan pharmacologique. Les autres métabolites sont la désoxyrubicine aglycone, ainsi que les conjugués glucuronide et sulfate. Approximativement 40 à 50 % de la dose est excrétée dans la bile en 7 jours, dont la moitié environ est excrétée sous forme du médicament intact et le reste sous la forme des métabolites. 5 à 15 % seulement de la dose administrée sont éliminés dans l'urine.

Populations spéciales

L'élimination de la doxorubicine se faisant principalement par voie hépatique, l'insuffisance hépatique entraîne un ralentissement de l'excrétion, et par conséquent, une rétention accrue et une accumulation

dans le plasma et les tissus. Une diminution de la dose est généralement recommandée chez ces populations.

Bien que l'excrétion rénale constitue une voie mineure d'élimination de la doxorubicine, l'insuffisance rénale sévère peut affecter l'élimination totale du médicament et nécessiter une diminution de la dose.

Lors d'une étude réalisée chez des patients obèses (poids > 130 % du poids corporel idéal) la clairance de la doxorubicine était diminuée et la demi-vie était augmentée par comparaison à un groupe témoin de poids normal. Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires chez les personnes obèses.

Chez les patients cancéreux, la doxorubicine est réduite en adriamycinol, qui est un agent cytotoxique actif. Cette réduction semble être catalysée par des aldocéto-réductases NADPH-dépendantes cytoplasmiques qui sont présentes dans tous les tissus et jouent un rôle important dans la détermination de la pharmacocinétique globale de la doxorubicine.

Des glycosidases microsomaux présentes dans la plupart des tissus scindent la doxorubicine et l'adriamycinol en aglycones inactives. Ces aglycones peuvent ensuite subir une O-déméthylation, suivie d'une conjugaison à des esters de sulfate ou de glucuronides, et une excrétion dans la bile.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études animales ayant fait l'objet de publications indiquent que la doxorubicine affecte la fertilité, et qu'elle est embryo- et fœtotoxique et tératogène. D'autres données montrent que la doxorubicine est mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

La doxorubicine ne doit pas être mélangée avec l'héparine, car cela pourrait entraîner la formation d'un précipité et elle ne doit pas être mélangée avec le 5-fluorouracile car cela peut entraîner sa dégradation. Le contact prolongé avec toute solution de pH alcalin doit être évité, car cela entraînerait l'hydrolyse du médicament.

Étant donné qu'il n'y a pas d'informations de compatibilité détaillées à propos de la miscibilité de la doxorubicine, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, hormis ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture : 18 mois

Flacons après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture du flacon.

Solutions pour perfusion préparées :

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée dans du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % et dans du dextrose pour injection à 5 % pendant 28 jours entre 2 et 8 °C et pendant 7 jours à 25°C lorsque la solution était préparée dans des flacons en verre ambré (à l'abri de la lumière).

Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant emploi relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si une dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour 5 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre tubulaire transparent de type I de 5 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique et capsule en aluminium de couleur rose.

Pour 10 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre tubulaire transparent de type I de 10 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique et capsule en aluminium de couleur rose.

Pour 25 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre moulé transparent de type I de 30 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique et capsule en aluminium de couleur rose.

Pour 50 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre moulé transparent de type I de 50 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique et capsule en aluminium de couleur rose.

Pour 100 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre moulé transparent de type I de 100 ml fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylique et capsule en aluminium de couleur rose.

Présentations :

1 flacon de 5 ml

1 flacon de 10 ml

1 flacon de 25 ml

1 flacon de 50 ml

1 flacon de 100 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La doxorubicine est un puissant médicament cytotoxique qui doit exclusivement être prescrit, préparé et administré par des professionnels ayant reçu une formation sur l'utilisation sécurisée de cette préparation. Les recommandations ci-après doivent être respectées lors de la manipulation, la préparation et l'élimination de la doxorubicine.

Préparation

1. Le personnel doit avoir reçu une formation aux bonnes techniques de manipulation.
2. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.

3. Le personnel manipulant la doxorubicine doit porter des vêtements de protection : lunettes enveloppantes, blouses, gants et masques jetables.
4. Tout le matériel utilisé pour l'administration ou le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs poubelles pour déchets dangereux en vue d'une incinération à haute température (700 °C).
5. Tout le matériel utilisé pour le nettoyage doit être éliminé de la manière indiquée ci-dessus.
6. Se laver impérativement les mains après le retrait des gants.

Contamination

1. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver abondamment la zone affectée à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium. Faire toutefois attention à ne pas écorcher la peau en utilisant une brosse. Une crème inerte peut être utilisée pour traiter la sensation cuisante passagère au niveau de la peau.
2. En cas de contact avec l'œil/les yeux, soulever la/les paupière(s) et rincer l'œil affecté à grande eau pendant au moins 15 minutes ou avec une solution isotonique (9 mg/ml, soit 0,9%) de chlorure de sodium pour injection. Consulter ensuite un médecin ou un ophtalmologiste.
3. En cas de déversement accidentel ou de fuite, traiter la zone affectée avec une solution d'hypochlorite de sodium à 1 % ou plus simplement, avec un tampon phosphate de pH > 8 jusqu'à ce que la solution soit décolorée. Utiliser un chiffon/une éponge conservé dans un endroit prévu à cet effet. Rincer deux fois avec de l'eau. Mettre tous les chiffons dans un sac en plastique et fermer hermétiquement celui-ci en vue de son incinération.

Administration :

L'administration intraveineuse (IV) de doxorubicine doit être réalisée avec une prudence extrême et il est conseillé d'administrer ce produit dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse continue de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de dextrose à 50 mg/ml (5%) en 2 à 15 minutes. Cette méthode minimise le risque d'apparition d'une thrombose et d'extravasation périveineuse qui entraînerait une cellulalgie sévère, une vésication et une nécrose tissulaire, et elle permet également de rincer la veine après l'administration.

Le reste du médicament ainsi que tous les matériels ayant été utilisé pour la dilution et l'administration doivent être détruits conformément aux procédures hospitalières standards applicables aux produits cytotoxiques et aux lois en vigueur relativement à l'élimination des déchets dangereux.

Élimination

Exclusivement pour usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences en vigueur. Observer les recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

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

10 mg dans 5 ml : BE398325
20 mg dans 10 ml : BE443843
50 mg dans 25 ml : BE398334
100 mg dans 50 ml : BE452293

200 mg dans 100 ml : BE 398343

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

29/08/2011

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 11/2023

Date d'approbation : 11/2023