

## Résumé des caractéristiques du produit

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epirubicine Accord Healthcare 2 mg/ml solution pour injection ou perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Chaque flacon de 5/10/25/50/100 ml contient 10/20/50/100/200 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Excipient : contient du sodium à 3,54 mg/ml (0,154 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection ou perfusion

Solution rouge transparente

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

L'épirubicine est utilisée dans le traitement d'une grande variété de pathologies néoplasiques, notamment :

- Le carcinome mammaire
- Le cancer gastrique
- Le carcinome ovarien avancé
- Le cancer du poumon à petites cellules

Administrée par voie intravésicale, l'épirubicine s'est avérée bénéfique dans les cas suivants :

- traitement du carcinome transitionnel papillaire de la vessie
- traitement du carcinome in situ de la vessie.
- prophylaxie des récurrences de carcinome superficiel de la vessie après résection transurétrale.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'innocuité et l'efficacité de l'épirubicine n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

#### *Dose normale*

##### Schéma posologique pour les doses normales

Lorsque l'épirubicine est utilisée en monothérapie, la dose recommandée chez l'adulte est de 60 à 90 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, à administrer par injection intraveineuse sur 5 à 10 minutes à intervalles de 21 jours, en fonction du statut hématologique et médullaire du patient.

Si l'on observe des signes de toxicité, notamment de neutropénie/fièvre neutropénique sévère et de thrombocytopénie (qui pourraient persister au jour J21), il pourra s'avérer nécessaire de modifier la dose ou de remettre à plus tard l'administration de la dose suivante.

#### *Forte dose*

### Schéma posologique pour les fortes doses

#### **Cancer bronchique**

L'épirubicine en monothérapie à fortes doses dans le traitement du cancer bronchique devra être utilisée selon les schémas thérapeutiques suivants :

- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) chez des patients non-prétraités : 120 mg/m<sup>2</sup> au jour J1, toutes les trois semaines.

Le médicament doit être administré sous la forme d'un bolus intraveineux sur 5 à 10 minutes ou d'une perfusion intraveineuse sur un maximum de 30 minutes.

#### **Cancer du sein**

Dans le traitement adjuvant du cancer initial du sein avec atteinte des ganglions lymphatiques, les doses recommandées varient de 100 mg/m<sup>2</sup> à 120 mg/m<sup>2</sup> administrées toutes les 3 à 4 semaines.

Des doses plus faibles (60-75 mg/m<sup>2</sup> ou 105-120 mg/m<sup>2</sup> dans les schémas à fortes doses) sont recommandées chez les patientes dont les réserves médullaires sont réduites en raison d'une chimio- et/ou radiothérapie antérieure, d'un âge avancé, ou bien d'une néoplasie médullaire. La dose totale par cycle peut être répartie sur 2 à 3 jours consécutifs.

Les doses suivantes d'épirubicine sont fréquemment utilisées en monothérapie et dans le cadre de polychimiothérapies pour diverses tumeurs :

Indication cancéreuse	Dose d'épirubicine (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	
	Monothérapie	Polychimiothérapie
Cancer de l'ovaire	60–90	50–100 <sup>b</sup>
Cancer gastrique	60–90	50
Cancer bronchique à petites cellules	120	120 <sup>b</sup>
Cancer de la vessie	50 mg/50 ml or 80 mg/50 ml (carcinome in situ) Prophylaxie : 50 mg/50 ml une fois par semaine pendant 4 semaines, puis une fois par mois pendant 11 mois	
Cancer du sein		100-120 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>En général, les doses sont administrées au jour J1 ou aux jours J1, J2 et J3 à intervalles de 21 jours

<sup>b</sup>En cas d'utilisation avec d'autres médicaments anticancéreux, les doses doivent être réduites de façon appropriée.

<sup>c</sup>Des doses plus faibles (60-75 mg/m<sup>2</sup> ou 105-120 mg/m<sup>2</sup> dans les schémas à fortes doses) sont recommandées pour les patientes dont la fonction médullaire est amoindrie.

#### **Bladder Cancer**

Epirubicin can be given by intravesical administration for the treatment of superficial bladder cancer and carcinoma-in-situ. It should not be used in this way for the treatment of invasive tumours which have penetrated the bladder wall where systemic therapy or surgery is more appropriate. Epirubicin has also been successfully used intravesically as a prophylactic agent after transurethral resection of superficial tumours in order to prevent recurrences.

Dans le traitement du carcinome papillaire à cellules transitionnelles non invasif, des instillations intravésicales de 50 mg (dans 25 à 50 ml de solution saline ou d'eau distillée stérile) sont recommandées une fois par semaine pendant huit semaines ; en cas de toxicité locale (cystite chimique), la dose unitaire doit être réduite à 30 mg.

Dans le traitement du carcinome in situ, la dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg en fonction de la tolérance individuelle.

Dans la prophylaxie des rechutes après résection transurétrale de tumeurs superficielles, des instillations intravésicales de 50 mg une fois par semaine pendant quatre semaines sont recommandées, suivies d'instillations mensuelles à la même dose pendant onze mois.

### ***Insuffisance hépatique***

La voie d'élimination la plus importante du médicament est le système hépatobiliaire ; une réduction de la dose d'épirubicine est suggérée chez les patients insuffisants hépatiques, afin d'éviter une toxicité générale.

Généralement parlant, lorsque les taux sanguins de bilirubine sont compris entre 1,4 et 3 mg/100 ml et que le taux de rétention de la bromosulfophtaléine (BSF) est de 9 à 15 %, il est recommandé d'administrer la moitié de la dose normale du médicament.

Bilirubine sérique	ASAT*	Réduction de la dose
1,4 – 3 mg/100 ml		50 %
> 3 mg/100 ml	> 4 fois la limite supérieure de la normale	75 %

\*ASAT – aspartate aminotransférase

Si les taux de bilirubine et la rétention de la BSF sont toujours élevés, il est recommandé d'administrer un quart de la dose normale.

### ***Insuffisance rénale***

L'insuffisance rénale modérée ne semble pas nécessiter une réduction de la dose étant donné la quantité limitée d'épirubicine excrétée par cette voie. Des doses initiales inférieures devront être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 450 µmol/l).

### **Mode d'administration**

L'épirubicine est destinée uniquement à un usage intraveineux ou intravésical.

#### **Administration intraveineuse**

Il est conseillé d'administrer l'épirubicine via la tubulure d'une perfusion intraveineuse saline libre après avoir vérifié que l'aiguille est correctement placée dans la veine. Des précautions doivent être prises pour éviter toute extravasation (voir rubrique 4.4). En cas d'extravasation, l'administration doit être arrêtée immédiatement.

Il est conseillé d'effectuer une administration intraveineuse pendant 5 à 10 minutes. Cette technique réduit le risque d'extravasation du médicament et assure un rinçage de la veine en fin d'administration. En cas d'extravasation d'épirubicine lors de l'administration, il existe un risque de lésions tissulaires, notamment de nécrose.

Une sclérose veineuse peut se produire lorsque l'injection est administrée dans des petits vaisseaux ou si elle est répétée dans la même veine.

#### **Administration intravésicale**

L'épirubicine à instiller via un cathéter doit être maintenue in situ pendant une heure. On devra demander au patient de ne boire aucun liquide dans les 12 heures précédant l'instillation. Pendant celle-ci, il peut être conseillé de retourner le bassin du patient de temps en temps afin d'assurer un contact optimal de la solution avec la muqueuse vésicale.

### ***TABLEAU DE DILUTION POUR LES SOLUTIONS D'INSTILLATION VÉSICALE***

Dose d'épirubicine requise	Volume de chlorhydrate d'épirubicine pour injection à 2 mg/ml	Volume d'eau stérile pour préparations injectables ou de solution saline stérile à 0,9 % utilisé pour la dilution	Volume total de l'instillation vésicale
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

### 4.3 Contre-indications

L'épirubicine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des composants mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres anthracyclines ou aux anthracènediones.
- Allaitement

*Administration intraveineuse :*

- Patients présentant une myélosuppression persistante
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance myocardique sévère
- infarctus du myocarde récent
- arythmies sévères
- traitements antérieurs par des doses cumulées maximales d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines et d'anthracènediones (voir rubrique 4.4)
- patients atteints d'infections systémiques aiguës
- angor instable
- cardiomyopathie

*Utilisation intravésicale :*

- Infection des voies urinaires.
- Tumeurs envahissantes de la vessie.
- Problèmes de cathétérisation.
- Inflammation de la vessie
- Hématurie

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

#### **Généralités**

Le chlorhydrate d'épirubicine doit être administré sous la surveillance de médecins spécialisés dans l'utilisation des traitements cytotoxiques.

Avant d'entamer le traitement par chlorhydrate d'épirubicine, les patients doivent attendre que les effets toxiques aigus du précédent traitement cytotoxique (tels que stomatite, neutropénie, thrombocytopenie et les infections généralisées) se soient résorbés.

Même si le traitement par de fortes doses de chlorhydrate d'épirubicine (par ex.,  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 ou 4 semaines) suscite des effets indésirables qui sont généralement similaires à ceux observés avec les doses normales (< 90 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 ou 4 semaines), la neutropénie et la stomatite / mucite peuvent être sévères. Des précautions particulières s'imposent en cas de traitement par de fortes doses de chlorhydrate d'épirubicine en raison des complications potentielles liées à une myélosuppression sévère.

**Fonction cardiaque** - La cardiotoxicité est un risque du traitement par les anthracyclines qui peut se manifester par des effets indésirables aigus ou d'apparition différée.

**Toxicité aiguë.** La cardiotoxicité précoce du chlorhydrate d'épirubicine consiste principalement en une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'ECG telles que des modifications non spécifiques de l'onde ST-T. Des tachyarythmies, notamment des contractions ventriculaires prématurées, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie, ainsi que des blocs de branche auriculo-ventriculaires et des faisceaux, ont également été rapportés. Ces effets ne prédisent généralement pas l'apparition ultérieure d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement d'importance clinique et ne justifient généralement pas l'arrêt du traitement par l'épirubicine.

**Toxicité d'apparition tardive.** Une cardiotoxicité retardée se développe généralement tard au cours du traitement par l'épirubicine ou dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt du traitement, mais des événements ultérieurs (plusieurs mois ou années après la fin du traitement) ont également été rapportés. Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème dépendant, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. . L'ICC potentiellement mortelle est la forme la plus grave de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité cumulative limitant la dose du médicament. Le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive augmente rapidement avec l'augmentation des doses cumulées totales supérieures à 900 mg/m<sup>2</sup> de chlorhydrate d'épirubicine ; cette dose cumulée ne doit être dépassée qu'avec une extrême prudence (voir rubrique 5.1).

La fonction cardiaque doit être évaluée avant de commencer le traitement par le chlorhydrate d'épirubicine et la surveillance cardiaque des patients recevant un traitement à l'épirubicine est très importante afin de minimiser le risque de lésions cardiaques graves. Il est conseillé d'évaluer la fonction cardiaque par des techniques non invasives. Les modifications de l'électrocardiogramme (ECG) peuvent être révélatrices d'une cardiomyopathie induite par les anthracyclines, mais l'ECG n'est pas une méthode sensible ou spécifique pour suivre la cardiotoxicité liée aux anthracyclines. Le risque d'insuffisance cardiaque grave peut être diminué grâce à une surveillance régulière 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 préférée pour une évaluation répétée de la fonction cardiaque est l'évaluation de la mesure de la FEVG par angiographie radionucléide multi-gated (MUGA) ou échocardiographie (ECHO). Une évaluation cardiaque de base avec un ECG et un scanner MUGA ou un ECHO est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'augmentation de la toxicité cardiaque. Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être effectuées, en particulier avec des doses cumulatives d'anthracycline plus élevées. La technique utilisée pour l'évaluation doit être cohérente tout au long du suivi. Chez les patients présentant des facteurs de risque, notamment une utilisation antérieure d'anthracycline ou d'anthracènedione, la surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement stricte.

En raison du risque de cardiomyopathie, une dose cumulée de 900 mg/m<sup>2</sup> de chlorhydrate d'épirubicine ne sera dépassée qu'avec une extrême prudence.

Parmi les facteurs de risque de cardiotoxicité, on peut citer les maladies cardiovasculaires actives ou latentes, une radiothérapie antérieure ou concomitante dans la région médiastinale péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou par des anthracènediones, l'utilisation concomitante de médicaments qui suppriment la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques (par ex., le trastuzumab) (voir rubrique 4.5). Le risque de cardiotoxicité est également augmenté chez les personnes âgées.

Une insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA [New York Heart Association]) a été constatée chez des patients recevant un traitement par trastuzumab en monothérapie ou en association avec des

anthracyclines telles que le chlorhydrate d'épirubicine. Cette insuffisance cardiaque peut être modérée ou sévère et a été associée à des décès.

Le trastuzumab et les anthracyclines telles que l'épirubicine ne doivent pas généralement être utilisées en association, sauf dans le cadre d'études cliniques bien contrôlées avec surveillance de la fonction cardiaque. Les patients ayant déjà reçu des anthracyclines courent également un risque de cardiotoxicité avec le traitement par trastuzumab, bien que le risque soit inférieur à celui associé à l'utilisation concomitante de trastuzumab et d'anthracyclines.

Il a été rapporté que le trastuzumab a une demi-vie variable et qu'il peut persister dans la circulation jusqu'à sept mois après l'arrêt du traitement. Les patients qui reçoivent des anthracyclines telles que l'épirubicine peuvent être exposés à un risque accru de cardiotoxicité après l'arrêt du traitement par trastuzumab. Le médecin doit si possible éviter d'administrer des traitements à base d'anthracycline pendant une période allant jusqu'à sept mois après l'interruption ou l'arrêt du trastuzumab. Si des anthracyclines telles que l'épirubicine sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être attentivement surveillée.

En cas d'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique pendant un traitement par trastuzumab administré après un traitement par chlorhydrate d'épirubicine, il convient d'administrer au patient concerné un traitement standard.

La fonction cardiaque doit être étroitement surveillée chez les patients qui reçoivent des doses cumulées élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Toutefois, avec le chlorhydrate d'épirubicine, la cardiotoxicité peut survenir avec des doses cumulées inférieures, en présence ou en l'absence de facteurs de risque de toxicité cardiaque.

Des cas sporadiques d'événements cardiotoxiques fœtaux/néonataux, y compris de mort fœtale, suite à une exposition in utero à l'épirubicine ont été rapportés (voir rubrique 4.6).

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

**Toxicité hématologique.** Comme tous les produits cytotoxiques, l'épirubicine peut être responsable d'une dépression médullaire. Le bilan hématologique, comprenant une formule leucocytaire complète, doit être évalué avant et pendant chaque cycle de traitement par l'épirubicine. La toxicité hématologique se manifeste essentiellement par une leucopénie et/ou une granulocytopenie (neutropénie) réversibles et dose-dépendantes, qui représentent les manifestations les plus fréquentes des effets toxiques aigus limitant la dose pour ce type de médicament. La leucopénie et la neutropénie sont habituellement plus sévères avec les doses thérapeutiques élevées, leur nadir survenant dans la plupart des cas entre le 10<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour après l'administration du médicament. Elles sont généralement passagères, les numérations de leucocytes et de neutrophiles se normalisant dans un délai de 21 jours. Une thrombocytopenie et une anémie sont également possibles. Les conséquences cliniques d'une dépression médullaire profonde sont les suivantes : de la fièvre, une infection, une septicémie / un choc septique, une hémorragie, une hypoxie tissulaire ou le décès.

**Leucémie secondaire** – Des cas de leucémie secondaire, précédés ou non d'une phase préleucémique, ont été signalés chez les patients traités par des anthracycline, (y compris par le chlorhydrate d'épirubicine). La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque ces médicaments sont administrés en association avec des antinéoplasiques qui altèrent l'ADN, en association avec une radiothérapie, lorsque les patients ont reçu un traitement antérieur intensif avec des cytotoxiques, ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été progressivement augmentées. Ces leucémies peuvent se manifester après une période de latence variable comprise entre un et trois ans (voir rubrique 5.1).

**Appareil digestif** – le chlorhydrate d'épirubicine induit des vomissements. Une mucite / stomatite se produit généralement peu après l'administration du médicament, qui, si elle est grave, peut évoluer vers l'ulcération des muqueuses en quelques jours. Chez la plupart des patients, cet effet indésirable se résorbe avant la troisième semaine de traitement.

**Fonction hépatique** – Le chlorhydrate d'épirubicine est principalement éliminé par les voies hépatobiliaires. Avant de commencer le traitement par l'épirubicine et pendant le traitement, la fonction hépatique doit être évaluée (SGOT, SGT, AST, phosphatase alcaline, bilirubine) (voir rubrique 4.2). Les patients présentant un taux élevé de bilirubine ou d'AST peuvent présenter une clairance du médicament plus lente avec une augmentation de la toxicité globale. L'administration de doses plus faibles est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Il convient de ne pas administrer de chlorhydrate d'épirubicine en cas d'atteinte hépatique grave (voir rubrique 4.3).

**Fonction rénale** – Il convient de mesurer le taux de créatinine sérique avant et pendant le traitement par l'épirubicine. Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients dont le taux de créatinine sérique est supérieur à 5 mg/dL (voir rubrique 4.2).

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

**Extravasation** – L'extravasation du chlorhydrate d'épirubicine durant une injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions tissulaires graves (lésions (apparition de vésicules, cellulite grave) et une nécrose. Si des signes ou symptômes d'extravasation se manifestent durant l'administration intraveineuse de chlorhydrate d'épirubicine, la perfusion du médicament doit être interrompue immédiatement. Les effets indésirables de l'extravasation des anthracyclines peuvent être évités ou réduits en utilisant immédiatement un traitement spécifique, par ex., le dexrazoxane (veuillez vous reporter aux informations pertinentes sur le produit pour leur utilisation). Le refroidissement de la zone concernée à l'aide d'acide hyaluronique et de DMSO peut soulager la douleur du patient. Une nécrose pouvant survenir plusieurs semaines après l'extravasation, le patient sera placé sous surveillance étroite après un tel événement. Un chirurgien plasticien doit être consulté en vue d'une éventuelle excision.

**Autres** – Comme avec tout produit cytotoxique, des cas de thrombophlébite et d'événement thromboembolique, y compris d'embolie pulmonaire (mortelle dans certains cas), ont été rapportés suite à l'administration de chlorhydrate d'épirubicine.

**Syndrome de lyse tumorale** – Le chlorhydrate d'épirubicine peut entraîner une hyperuricémie, en conséquence de l'important catabolisme des purines associé à la lyse rapide des cellules tumorales induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être mesurés après le début du traitement. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et l'emploi d'allopurinol à titre prophylactique pour prévenir l'augmentation du taux sanguin d'acide urique peuvent réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

**Effets immunosuppresseurs / sensibilité accrue aux infections** – L'administration de vaccins à virus vivant ou atténués à des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie, dont le chlorhydrate d'épirubicine, peut provoquer une infection grave, voire mortelle (voir rubrique 4.5).

L'administration de vaccins à virus vivant doit être évitée chez les patients recevant du chlorhydrate d'épirubicine. Il est possible d'administrer des vaccins à virus tué ou inactivé ; cependant, la réponse à ces vaccins peut être réduite.

**Système Reproducteur** – Le chlorhydrate d'épirubicine peut être génotoxique. Les hommes et les femmes traités par chlorhydrate d'épirubicine doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées pendant le traitement par épirubicine et pendant une certaine période après la fin du traitement (voir rubrique 4.6). Lorsque ci est approprié et possible, les patients souhaitant avoir un enfant après la fin de leur traitement devront demander à consulter un conseiller génétique.

**Utilisation intravésicale** – L'administration de chlorhydrate d'épirubicine peut provoquer des symptômes de cystite chimique (tels que : dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, gêne vésicale et nécrose de la paroi vésicale) et une constriction vésicale. Une attention particulière doit être portée aux problèmes de cathétérisme (tels que : obstruction de l'urètre provoquée par la présence de tumeurs intravésicales de grande taille).

**Voie intra-artérielle** – L'administration intra-artérielle de chlorhydrate d'épirubicine (embolisation artérielle transcathéter pour le traitement locorégional de carcinomes hépatocellulaires primaires ou de métastases hépatiques) peut entraîner l'apparition (outre une toxicité systémique qualitativement semblable à celle observée après l'administration intraveineuse de chlorhydrate d'épirubicine) d'événements locaux ou régionaux qui comprennent des ulcères gastro-duodénaux (probablement dus au reflux des médicaments dans l'artère gastrique) et un rétrécissement des voies biliaires dû à une cholangite sclérosante médicamenteuse. Cette voie d'administration peut conduire à une nécrose diffuse du tissu perfusé.

#### **Mise en garde relatives aux excipients**

Sodium

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

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

Le chlorhydrate d'épirubicine peut également être utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie anticancéreuse. Une toxicité cumulée peut se manifester, avec en particulier des effets médullaires / hématologiques et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation du chlorhydrate d'épirubicine dans le cadre d'une polychimiothérapie contenant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques, ainsi que l'utilisation concomitante de composés cardioactifs (par ex., des inhibiteurs calciques), nécessite de surveiller la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

Le chlorhydrate d'épirubicine est largement métabolisé dans le foie. Des modifications du métabolisme hépatique induites par des traitements concomitants peuvent altérer le métabolisme du chlorhydrate d'épirubicine, sa pharmacocinétique, son efficacité thérapeutique et/ou sa toxicité (voir rubrique 4.4).

Les anthracyclines, y compris l'épirubicine, ne doivent pas être administrées en association avec d'autres composés cardiotoxiques sans procéder à une surveillance attentive de la fonction cardiaque du patient. Les patients qui reçoivent un traitement par des anthracyclines après l'interruption ou l'arrêt du traitement par d'autres composés cardiotoxiques, en particulier des produits ayant une demi-vie longue, tels que le trastuzumab, peuvent également être exposés à un risque accru d'apparition d'une cardiotoxicité. Le trastuzumab a une demi-vie variable et peut persister dans le système circulatoire jusqu'à sept mois. Le médecin doit donc éviter si possible d'administrer des traitements à base d'anthracyclines jusqu'à sept mois après la fin du traitement par trastuzumab. Si des anthracyclines sont administrées avant cette période, la fonction cardiaque du patient doit être attentivement surveillée.

La vaccination par un vaccin à virus vivant doit être évitée chez les patients sous traitement par chlorhydrate d'épirubicine. Les vaccins à virus tué ou inactivé peuvent être administrés ; toutefois, la réponse à ces vaccins peut être réduite.

La cimétidine augmente l'ASC du chlorhydrate d'épirubicine de 50 % et l'utilisation de ce médicament doit être interrompue pendant le traitement par le chlorhydrate d'épirubicine.

Lorsqu'il est administré avant le chlorhydrate d'épirubicine, le paclitaxel peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de chlorhydrate d'épirubicine inchangé et de ses métabolites, ces derniers n'étant cependant pas toxiques ni actifs. L'administration concomitante de paclitaxel ou de docétaxel n'a pas altéré la pharmacocinétique du chlorhydrate d'épirubicine lorsque celui-ci était administré avant le taxane.

Cette association peut être utilisée si ces deux composés sont administrés de façon décalée. Un intervalle d'au moins 24 heures doit être respecté entre les perfusions de chlorhydrate d'épirubicine et de paclitaxel.

Le dexvérapamil peut altérer la pharmacocinétique du chlorhydrate d'épirubicine et augmenter potentiellement ses effets de myélosuppression.

Une étude a montré que le docétaxel peut augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites du chlorhydrate d'épirubicine, lorsqu'il est administré immédiatement après le chlorhydrate d'épirubicine.

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

L'administration concomitante d'interféron  $\alpha 2b$  peut entraîner une diminution de la demi-vie d'élimination et de la clairance totale et partielle du chlorhydrate d'épirubicine.

On devra garder à l'esprit la possibilité d'une perturbation marquée de l'hématopoïèse lors d'un (pré-) traitement par des médicaments qui ont un effet sur la moelle osseuse (c.-à-d. les agents cytostatiques, le sulfonamide, le chloramphénicol, la diphénylhydantoïne, les dérivés de l'amidopyrine, les antirétroviraux).

Les patients recevant une association thérapeutique à base d'anthracycline et de dexrazoxane peuvent présenter une augmentation de la myélosuppression.

L'épirubicine peut induire une hyperuricémie en raison de la lyse rapide des cellules néoplasiques. Si l'épirubicine est utilisée en concomitance avec d'autres médicaments retardant l'excrétion de l'acide urique (par exemple les sulfamides, certains diurétiques), elle peut potentialiser l'hyperuricémie.

L'épirubicine est chimiquement incompatible avec l'héparine ; lorsque les deux composants sont mélangés, une précipitation et une perte d'efficacité des deux agents peuvent se produire (voir rubrique 6.2).

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

##### **Femmes en âge de procréer/contraception pour hommes et femmes**

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceintes pendant le traitement et d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après la dernière dose.

Les hommes traités par chlorhydrate d'épirubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

##### **Grossesse**

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'épirubicine chez la femme enceinte. Des études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'épirubicine ne doit pas être

utilisée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme rend nécessaire un traitement par l'épirubicine.

Évitez d'utiliser l'épirubicine pendant le premier trimestre. Les données humaines disponibles n'établissent pas la présence ou l'absence de malformations congénitales graves et de fausses couches liées à l'utilisation de l'épirubicine au cours des deuxième et troisième trimestres.

Suite à une exposition in utero à l'épirubicine au cours des deuxième et/ou troisième trimestres, des cas sporadiques d'hypokinésie ventriculaire fœtale et/ou néonatale transitoire, d'augmentations transitoires des enzymes cardiaques et de mort fœtale ont été rapportés en raison d'une suspicion de cardiotoxicité induite par les anthracyclines (voir rubrique 4.4).). Surveillez la cardiotoxicité du fœtus et/ou du nouveau-né et effectuez des tests conformes aux normes de soins locales.

### **Fertilité**

Le chlorhydrate d'épirubicine pourrait induire des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. Il convient de conseiller aux hommes traités par chlorhydrate d'épirubicine de demander conseil sur la possibilité de conservation des spermatozoïdes, car le traitement peut provoquer une infertilité irréversible.

Le chlorhydrate d'épirubicine peut entraîner une aménorrhée ou une ménopause prématurée chez les femmes préménopausées.

### **Allaitement**

On ne sait pas si le chlorhydrate d'épirubicine passe dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments, y compris les autres anthracyclines, passent dans le lait maternel et en raison de la possibilité que le chlorhydrate d'épirubicine suscite des effets indésirables graves chez les nourrissons, il est impératif que les mères doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement par l'épirubicine et pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

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

Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables particuliers liés aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été constatés et rapportés avec les fréquences suivantes pendant le traitement par l'épirubicine avec les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée -ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Plus de 10 % des patients traités peuvent présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont la myélosuppression, les troubles gastro-intestinaux, l'anorexie, l'alopécie et les infections.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Fréquence indéterminé</b>
Infections et infestations	Infection, conjonctivite		Septicémie*, pneumonie*			Choc septique, cellulite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphocytaire aiguë			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Myélosuppression (anémie, leucopénie, neutropénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, neutropénie fébrile)					
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité <sup>§</sup> , réaction anaphylactique*		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit, déshydratation*		Hyperuricémie*		
Affections du système nerveux		Sensation de brûlure <sup>§</sup>		Étourdissements		
Affections oculaires	Kératite					
Affections cardiaques		Tachycardie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche fasciculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive <sup>^</sup>		Cardiotoxicité		
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, phlébite*	Saignements*, rougeur*	Embolie, embolie artérielle*, thrombophlébite*			Choc*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinale			Embolie pulmonaire*			Hypoxie**

s						
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, stomatite, inflammation des muqueuses, diarrhée	Douleur gastro-intestinale*, érosion gastro-intestinale*, œsophagite, ulcère gastro-intestinal*	Hémorragie gastro-intestinale*			Gêne abdominale, érosion de la muqueuse buccale, ulcération buccale, douleur buccale, sensation de brûlure au niveau des muqueuses, hémorragie buccale, pigmentation buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, toxicité cutanée	Éruption cutanée/prurit, pigmentation unguéale*, trouble cutané, hyperpigmentation cutanée*	Urticaire*, érythème*			Réaction de photosensibilité*
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie* †	Pollakiurie§				
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée			Azoospermie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise, pyrexie*	Érythème au point d'administration, frissons*	Asthénie			Phlébosclérose, douleur, nécrose des tissus mous
Investigations	Taux anormaux de transaminases	Diminution de la fraction d'éjection				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Cystite chimique*§					Dermite de rappel* <sup>Δ</sup>

\* EI lié au médicament identifié après la commercialisation  
\*\* induit par la myélosuppression  
† Coloration rouge des urines pendant 1 ou 2 jour(s) après l'administration.  
ε suite à une injection paraveineuse accidentelle  
§ Après administration intravésicale.  
Δ Hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel radique).  
^ (dyspnée, œdème, hépatomégalie, ascite, œdème pulmonaire, épanchement pleural, rythme de galop)

### **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**

Un surdosage aigu par le chlorhydrate d'épirubicine peut entraîner une myélosuppression sévère (principalement une leucopénie et une thrombocytopénie), des effets toxiques gastro-intestinaux (principalement une mucite) et des complications cardiaques aiguës. Une insuffisance cardiaque d'apparition différée, qui se manifeste plusieurs mois à plusieurs années après le traitement, a été observée avec les anthracyclines (voir rubrique 4.4). Il convient de surveiller attentivement les patients. En cas d'insuffisance cardiaque, il convient de traiter les patients conformément aux recommandations conventionnelles.

Traitement :

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques cytotoxiques - anthracyclines

Code ATC : L01D B03.

Le mode d'action du chlorhydrate d'épirubicine est lié à sa capacité de liaison à l'ADN. Des études en culture cellulaire ont montré une pénétration rapide dans les cellules, et une localisation dans le noyau ainsi qu'une inhibition de la synthèse des acides nucléiques et de la mitose. Le chlorhydrate d'épirubicine a fait preuve d'une activité sur une grande variété de tumeurs expérimentales, notamment les leucémies L1210 et P388, les sarcomes SA180 (formes solides et ascitiques), le mélanome B16, le cancer du sein, le carcinome bronchique de Lewis, le cancer du côlon (38), ainsi que les tumeurs humaines transplantées dans des souris 'nude' athymiques (mélanome, carcinomes mammaires, bronchiques, prostatiques et ovariens).

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les patients dont les fonctions hépatique et rénale sont normales, les concentrations plasmatiques de chlorhydrate d'épirubicine après administration intraveineuse de 60 à 150 mg/m<sup>2</sup> subissent une

décroissance tri-exponentielle avec une première phase très rapide et une phase terminale lente, et une demi-vie moyenne d'environ 40 heures.

Ces doses sont dans les limites de la linéarité pharmacocinétique, aussi bien en ce qui concerne les valeurs de la clairance plasmatique que de la voie métabolique.

Les principaux métabolites ayant été identifiés sont l'épirubicinol (13-OH épirubicine) et les glucuronides du chlorhydrate d'épirubicine et de l'épirubicinol.

La 4'-O-glucuronidation est différente avec le chlorhydrate d'épirubicine par rapport à la doxorubicine, et pourrait contribuer à l'élimination plus rapide du chlorhydrate d'épirubicine et à sa moindre toxicité. Les concentrations plasmatiques du métabolite principal, le dérivé 13-OH (épirubicinol) sont constamment inférieures et suivent une évolution pratiquement parallèles à celles du médicament non modifié.

Le chlorhydrate d'épirubicine est éliminé principalement par le foie ; le niveau élevé de clairance plasmatique (0,9 l/min) traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus.

L'excrétion urinaire contribue à l'élimination d'environ 9 à 10 % de la dose administrée en 48 heures.

L'excrétion biliaire représente la voie d'élimination principale : environ 40 % de la dose administrée est récupérée dans la bile en 72 heures. Ce médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les principaux organes cibles chez le rat, le lapin et le chien après des administrations répétées étaient le système hémolymphopoiétique, les voies gastro-intestinales, le rein et les organes reproducteurs.

Le chlorhydrate d'épirubicine était également cardiotoxique chez les espèces testées.

Chez le rat, il était génotoxique, et comme les autres anthracyclines, carcinogène.

Le chlorhydrate d'épirubicine était embryotoxique chez le rat. Il n'a pas été observé de malformations chez le rat ou le lapin, mais comme les autres anthracyclines et les médicaments cytotoxiques, le chlorhydrate d'épirubicine doit être considérée comme potentiellement tératogène.

Une étude de tolérance locale réalisée chez le rat et la souris a mis en évidence que l'extravasation du chlorhydrate d'épirubicine entraînait une nécrose des tissus.

## **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**

Le contact du chlorhydrate d'épirubicine avec toute solution de pH alcalin doit être évité car cela entraînerait une hydrolyse du médicament.

Le chlorhydrate d'épirubicine ne doit pas être mélangé à de l'héparine du fait de l'incompatibilité chimique qui pourrait entraîner une précipitation lorsque ces médicaments sont présents dans certaines proportions.

Le chlorhydrate d'épirubicine peut être utilisé en association à d'autres médicaments anticancéreux, mais il est déconseillé de le mélanger à d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation du produit dans son emballage d'origine :

2 ans.

Durée de conservation après la première ouverture :

Les flacons sont destinés à un usage unique et tout produit inutilisé devra être éliminé. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la première pénétration de l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Durée de conservation après dilution de la solution pour injection :

Le chlorhydrate d'épirubicine 2 mg/ml pour injection peut faire l'objet de dilutions supplémentaires, dans des conditions aseptiques, dans du glucose à 5 % ou dans du chlorure de sodium à 0,9 %, et être administré par perfusion intraveineuse. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation 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). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

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

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

Flacons de 5 et 10 ml : Flacon en verre tubulaire de type I, avec un bouchon en caoutchouc RTS chlorobutylique de 20 mm, muni d'un opercule blanc détachable en aluminium

Flacon de 25 ml : Flacon en verre tubulaire de type I, avec un bouchon en caoutchouc RTS chlorobutylique de 20 mm, muni d'un opercule blanc/bleu roi détachable en aluminium.

Flacon de 50 ml : Flacon en verre moulé transparent de type I, avec un bouchon en caoutchouc RTS chlorobutylique de 20 mm, muni d'un opercule bleu roi en aluminium.

Flacon de 100 ml : Flacon en verre moulé transparent de type I, avec un bouchon en caoutchouc RTS chlorobutylique de 20 mm, muni d'un opercule blanc/bleu roi en aluminium.

Présentation : 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

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

Le chlorhydrate d'épirubicine 2 mg/ml pour injection peut faire l'objet de dilutions supplémentaires dans du glucose à 5 % ou dans du chlorure de sodium à 0,9 %, et être administré par perfusion intraveineuse. Pour des informations sur la stabilité des solutions de perfusion, veuillez vous reporter à la rubrique 6.3.

La solution pour injection ou perfusion ne contient pas de conservateurs et tout produit inutilisé doit être éliminé immédiatement conformément à la réglementation en vigueur.

**Recommandations pour la manipulation et l'élimination sûres des produits antinéoplasiques :**

1. Toute solution de perfusion doit être préparée par du personnel spécialement formé et dans des conditions aseptiques.
2. La préparation d'une solution de perfusion doit être réalisée dans un local aseptique réservé à cet effet.
3. Le personnel manipulant le produit antinéoplasique doit porter des vêtements de protection : gants à usage unique, lunettes enveloppantes, blouse et masque à usage unique.
4. Des précautions devront être prises pour éviter tout contact accidentel du médicament avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer ces derniers abondamment avec de l'eau et/ou du chlorure de sodium à 0,9 % et consulter un médecin.
5. En cas de contact avec la peau, laver abondamment la zone affectée à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium, sans toutefois écorcher la peau avec une brosse dure. Lavez-vous toujours les mains après avoir retiré vos gants.
6. Les déversements ou les fuites devront être traités à l'aide d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium (1 % de chlore disponible), de préférence par trempage, et seront ensuite rincés à l'eau. Tous les matériels contaminés et ayant servi au nettoyage devront être éliminés de la manière décrite ci-après.
7. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les préparations cytotoxiques.
8. Des précautions suffisantes devront être prises pour l'élimination des objets contaminés (seringues, aiguilles etc.) utilisés pour reconstituer et/ou diluer les médicaments cytotoxiques. Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**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**

5 ml : BE333636  
10 ml : BE333645  
25 ml : BE333654  
50 ml : BE430473  
100 ml : BE333663

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

Date de première autorisation: 17/02/2009

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

07/2024