

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Doxorubicine Teva 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de Doxorubicine Teva 2 mg/ml contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine.
5 ml de Doxorubicine Teva 2 mg/ml contient 10 mg de chlorhydrate de doxorubicine.
10 ml de Doxorubicine Teva 2 mg/ml contient 20 mg de chlorhydrate de doxorubicine.
25 ml de Doxorubicine Teva 2 mg/ml contient 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine.
100 ml de Doxorubicine Teva 2 mg/ml contient 200 mg de chlorhydrate de doxorubicine.

Excipients à effet notoire :

Chaque ml de Doxorubicine Teva 2 mg/ml contient 3,54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution rouge et transparente. pH = 2,7-3,3.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Doxorubicine Teva est indiqué pour le traitement de

- Cancer du sein
- Thérapie néo-adjuvante et adjuvante de l'ostéosarcome
- Sarcome des tissus mous de stade avancé chez les adultes
- Cancer pulmonaire à petites cellules (SCLC)
- Lymphome de Hodgkin
- Lymphome non hodgkinien hautement malin
- Induction et thérapie de consolidation de la leucémie lymphoïde aiguë
- Leucémie myéloblastique aiguë
- Myélome multiple de stade avancé
- Carcinome de l'endomètre récurrent ou de stade avancé
- Cancer papillaire/folliculaire de la thyroïde récurrent ou de stade avancé
- Cancer anaplasique de la thyroïde
- Traitement systémique du carcinome local avancé ou métastatique de la vessie
- Prophylaxie intravésicale des récurrences de carcinome superficiel de la vessie après une résection transurétrale
- Carcinome ovarien récurrent
- Tumeur de Wilms (stade II dans les variantes hautement malignes, tous les stades avancés [III – IV])

La doxorubicine s'utilise fréquemment en association avec des traitements de chimiothérapie par d'autres médicaments cytotoxiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Doxorubicine Teva ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin qualifié, expérimenté dans la thérapie cytotoxique. Il faut également surveiller attentivement et fréquemment les patients pendant le traitement.

Vu le risque de cardiomyopathie souvent létale, il faut évaluer le rapport risques/bénéfices chez chaque patient avant chaque traitement.

Avant le début du traitement, on recommande d'évaluer la fonction hépatique en utilisant des tests conventionnels tels que la mesure des taux d'AST, ALT, ALP et bilirubine, ainsi que la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Il faut réaliser une analyse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en utilisant l'échographie ou la scintigraphie cardiaque, afin d'évaluer la fonction cardiaque du patient. Ce contrôle doit s'effectuer avant le début du traitement et après l'administration de chaque dose supplémentaire d'environ 100 mg/m² (voir rubrique 4.4).

L'administration intraveineuse (i.v.) de doxorubicine doit s'effectuer avec une grande prudence et il est conseillé d'administrer le médicament en utilisant une tubulure de perfusion d'une solution saline ou de glucose 5 % s'écoulant librement, sur une période de 3 à 5 minutes. Cette méthode minimise le risque de développement d'une thrombose et d'extravasation péri-veineuse donnant lieu à une cellulite sévère, à une vésication et à une nécrose tissulaire. La doxorubicine peut s'administrer par voie intraveineuse sous forme d'un bolus en quelques minutes, d'une perfusion de courte durée de maximum une heure ou d'une perfusion continue de maximum 96 heures. Une injection intraveineuse directe est déconseillée en raison du risque d'extravasation pouvant survenir même en présence d'un retour sanguin adéquat sur aspiration de l'aiguille.

La doxorubicine ne doit pas s'administrer par voie intramusculaire, sous-cutanée, orale ni intrathécale.

Administration intraveineuse :

On calcule généralement la dose sur base de la surface corporelle (mg/m²). Le schéma d'administration de la doxorubicine peut varier en fonction de l'indication (tumeurs solides ou leucémie aiguë) et de son utilisation dans le schéma thérapeutique spécifique (en monothérapie, en association avec d'autres agents cytotoxiques ou dans le cadre de procédures multidisciplinaires incluant l'association à une chimiothérapie, une procédure chirurgicale, une radiothérapie et un traitement hormonal).

Monothérapie

La dose recommandée est de 60 à 75 mg/m² de surface corporelle par voie i.v., sous forme d'une dose unique ou de plusieurs doses réparties sur 2 à 3 jours consécutifs, à administrer par voie intraveineuse en respectant des intervalles de 21 jours. Le schéma d'administration et les posologies peuvent être adaptés en fonction du protocole. Pour les informations exactes concernant la posologie, voir protocoles actuels.

Thérapie combinée

Lorsqu'on administre Doxorubicine Teva en association avec d'autres cytostatiques, il faut réduire la posologie à 30-60 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines.

Dose cumulative maximale

Il ne faut pas dépasser la dose totale maximale de 450 à 550 mg/m² de surface corporelle (incluant l'utilisation avec des médicaments apparentés tels que la daunorubicine).

Chez les patients ayant une cardiopathie concomitante et subissant une irradiation médiastinale et/ou cardiaque, chez les patients ayant reçu un traitement préalable par des agents alkylants et chez les patients à haut risque (c.-à-d. les patients ayant une hypertension artérielle depuis plus de 5 ans, les patients ayant des antécédents d'atteinte cardiaque coronaire, valvulaire ou myocardique ou les patients âgés de plus de 70 ans), il ne faut pas dépasser une dose totale maximale de 400 mg/m² de surface corporelle et il faut surveiller la fonction cardiaque de ces patients (voir rubrique 4.4).

Populations particulières*Patients immunodéprimés*

En cas d'immunodépression, il faut réduire la dose. Une posologie alternative est de 15 à 20 mg/m² de surface corporelle par semaine.

Patients ayant une altération de la fonction hépatique

En cas d'altération de la fonction hépatique, il faut réduire la posologie selon le tableau suivant

Taux sériques de bilirubine	Dose recommandée
20-50 µmol/l	1/2 de la dose normale
> 50-85 µmol/l	1/4 de la dose normale
> 85 µmol/l	Arrêter le traitement

Patients ayant une altération de la fonction rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (GFR inférieure à 10 ml/min), il ne faut administrer que 75 % de la dose prévue.

Patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant un risque accru de toxicité cardiaque, il faut envisager d'administrer le traitement sous forme d'une perfusion continue d'une dose unique, sur une période de 24 heures, plutôt qu'en injection. Ce mode d'administration permet de diminuer la fréquence de la toxicité cardiaque, sans réduire l'efficacité thérapeutique. Chez ces patients, il faut mesurer la fraction d'éjection avant chaque cure de traitement.

Patients ayant une réserve médullaire limitée non liée à une atteinte médullaire de la maladie

On peut réduire les posologies chez les patients ayant des antécédents de traitement par des agents myélosuppresseurs. Leur réserve médullaire peut s'avérer insuffisante.

Patients âgés

On peut réduire les posologies chez les patients âgés.

Population pédiatrique

En raison du risque important de cardiotoxicité induite par la doxorubicine durant l'enfance, il faut utiliser certaines posologies cumulatives maximales, déterminées sur base de l'âge des patients. Chez les enfants (de moins de 12 ans), on considère généralement que la dose cumulative maximale est de 300 mg/m², tandis que chez les adolescents (de plus de 12 ans), la dose cumulative maximale est fixée à 450 mg/m². Chez les nourrissons, les posologies cumulatives maximales ne sont pas encore déterminées, mais on présume que la tolérance est encore plus faible.

Chez les enfants, il faut réduire la posologie car ils présentent un risque accru de toxicité cardiaque, surtout tardive. Il faut s'attendre à une myélotoxicité, avec des valeurs minimales survenant 10 à 14 jours après le début du traitement. Veuillez consulter les protocoles thérapeutiques actuels et la littérature spécialisée.

Patients obèses

Chez les patients obèses, il faut envisager d'administrer des doses initiales plus faibles ou d'intercaler des intervalles plus longs entre les cycles (voir rubrique 4.4).

Administration intravésicale :

Doxorubicine Teva peut s'administrer par instillation intravésicale pour traiter le cancer superficiel de la vessie et pour prévenir les récurrences après résection transurétrale (R.T.U). La dose recommandée pour le traitement intravésical du cancer superficiel de la vessie est de 30 à 50 mg dans 25 à 50 ml de solution physiologique saline par instillation. La concentration optimale est d'environ 1 mg/ml. La solution doit rester dans la vessie pendant 1 à 2 heures. Pendant cette période, il faut tourner le patient de 90° toutes les 15 minutes. Afin d'éviter une dilution indésirable avec l'urine, il faut demander au patient de ne rien boire pendant les 12 heures précédant l'instillation (ce qui doit réduire la production d'urine à environ 50 ml/h). On peut répéter l'instillation toutes les 1 semaine à 1 mois, selon que le traitement est thérapeutique ou prophylactique.

Remarque : Les posologies de doxorubicine S-liposomale et de doxorubicine (conventionnelle) sont différentes. Les deux formulations ne peuvent pas s'utiliser de manière interchangeable.

4.3 Contre-indications

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

Contre-indications à l'administration intraveineuse :

- myélosuppression importante et persistante et/ou stomatite sévère induite par un traitement cytotoxique antérieur et/ou une irradiation (incluant les patients présentant un risque d'hémorragies)
- infection systémique aiguë
- altération sévère de la fonction hépatique
- arythmies sévères, altération de la fonction cardiaque, infarctus aigu du myocarde, antécédents d'infarctus du myocarde, cardiopathie inflammatoire aiguë
- traitement antérieur avec des doses cumulatives maximales de doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine et/ou autres anthracyclines et anthracènediones (voir rubrique 4.4)
- allaitement.

Contre-indications à l'administration intravésicale :

- tumeurs invasives ayant envahi la vessie (au-delà du stade T₁)
- infections des voies urinaires
- inflammation de la vessie
- problèmes lors de la mise en place de la sonde
- hématurie
- allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde générales

Doxorubicine Teva doit s'administrer sous la surveillance d'un médecin qualifié, expérimenté dans la thérapie cytotoxique. Il faut également surveiller attentivement et fréquemment les patients pendant le traitement.

Avant de débuter le traitement par doxorubicine, les patients doivent être rétablis d'une toxicité aiguë (telle que stomatite, neutropénie, thrombocytopénie et infections généralisées) consécutive à un traitement cytotoxique antérieur.

Il faut contrôler attentivement la présence des complications cliniques possibles, en particulier chez les patients âgés, chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou une dépression médullaire ainsi que chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par des anthracyclines ou traités par irradiation du médiastin.

Avant ou pendant le traitement par doxorubicine, on recommande d'effectuer les examens de contrôle suivants (la fréquence de ces examens dépendra de l'état général du patient, de la dose administrée et des médicaments prises simultanément) :

- radiographies des poumons et du thorax, ECG
- contrôle régulier de la fonction cardiaque (FEVG par ex. au moyen de l'ECG, de l'échocardiographie et de la ventriculographie isotopique (MUGA))
- inspection de la cavité buccale et du pharynx, afin de détecter les modifications de la muqueuse
- tests sanguins : hémocrite, plaquettes, numération différentielle des globules blancs, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine, acide urique.

Il faut informer le patient que l'urine pourrait être rougeâtre après l'administration.

Les nausées, les vomissements et la mucosite sont souvent extrêmement sévères et doivent être prévenues et, si nécessaire, faire l'objet d'un traitement adéquat.

La clairance systémique de la doxorubicine est diminuée chez les patients obèses (c'est-à-dire les patients pesant plus de 130 % de leur poids idéal) (voir rubrique 4.2).

Fonction cardiaque

La cardiotoxicité est un risque lié aux traitements par anthracyclines, qui peut se manifester par des effets précoces (c'est-à-dire aigus) ou tardifs (c'est-à-dire différés).

Effets précoces (ou aigus) : La cardiotoxicité aiguë de doxorubicine comporte principalement une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'ECG, par exemple des modifications non-spécifiques de l'onde ST - T. Des tachyarythmies telles que contractions ventriculaires précoces et tachycardie ventriculaire, bradycardie, ainsi que bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche ont aussi déjà été signalés. Ces effets n'ont pas habituellement de valeur prédictive pour le développement ultérieur d'une cardiotoxicité différée et ils ne sont généralement pas considérés comme une indication pour arrêter le traitement avec doxorubicine. Cependant, une réduction de l'amplitude de l'onde QRS et une prolongation de l'intervalle de temps systolique sont considérées comme plus indicatives de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines. En règle générale, une diminution absolue de $\geq 10\%$ ou une diminution inférieure à 50%, chez des patients présentant des valeurs initiales normales de FEVG, est le signe d'une altération de la fonction cardiaque. La poursuite du traitement par la doxorubicine doit dans ces cas être soigneusement évaluée.

Effets tardifs (ou différés) : Une cardiotoxicité différée se développe principalement tard dans le traitement à doxorubicine ou jusqu'à deux à trois mois après la fin du traitement, mais des effets plus tardifs (plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin du traitement) ont également été rapportés. La cardiomyopathie différée se manifeste par une réduction de la FEVG et/ou des symptômes et des signes de d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie, hépatomégalie, oligurie, ascite, effusion pleurale et rythme de galop. On a également rapporté des effets subaigus tels que péricardite/ myocardite. Une ICC potentiellement létale est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et elle constitue la toxicité cumulative dose-limitante du médicament.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement à la doxorubicine et doit être contrôlée pendant toute la durée du traitement afin de prévenir le risque de lésion cardiaque grave. Ce risque peut être réduit en contrôlant régulièrement la FEVG pendant le traitement et en arrêtant immédiatement la doxorubicine aux premiers signes de lésion. La méthode quantitative adéquate pour une évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) est « multi-gated radionuclide angiography » (MUGA) ou l'échocardiographie (ECHO). Une évaluation de routine de la fonction cardiaque par électrocardiogramme (ECG) ou par MUGA ou par ECHO est conseillée, surtout chez les patients présentant un risque de cardiotoxicité accrue. Des évaluations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées surtout lorsque des doses cumulatives élevées d'anthracyclines sont administrées. La technique utilisée pour l'évaluation doit être maintenue constante pendant le suivi.

Le risque de développer une ICC est estimé à 1 à 2 % pour une dose cumulative de 300 mg/m², augmente lentement jusqu'à une dose cumulative totale de 450-550 mg/m² ; au-dessus de ces doses cumulatives, le risque de développer une ICC augmente très fortement et il est conseillé de ne pas dépasser une dose cumulée maximale de 550 mg/m².

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque sont une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie préalable ou simultanée de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou anthracènediones et l'utilisation simultanée de médicaments ayant la capacité de supprimer la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques (par ex. le trastuzumab) et l'âge de plus de 70 ans. Les anthracyclines, y compris la doxorubicine, ne doivent pas être administrés en combinaison avec d'autres agents cardiotoxiques, à moins que la fonction cardiaque du patient soit surveillée soigneusement (voir rubrique 4.5). Les patients qui reçoivent des anthracyclines après avoir arrêté un traitement avec d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux qui ont de longues demi-vies comme le trastuzumab, peuvent aussi courir un plus grand risque de développer une cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois. Par conséquent, les médecins doivent, dans la mesure du possible, éviter les traitements à base d'anthracycline jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si des anthracyclines sont utilisés avant ce délai, il est recommandé de surveiller soigneusement la fonction cardiaque.

La fonction cardiaque doit être minutieusement contrôlée chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez les patients présentant des facteurs de risque. Néanmoins, une cardiotoxicité causée par la doxorubicine peut se produire avec de plus faibles doses cumulatives de doxorubicine, indépendamment de la présence ou de l'absence de ces facteurs de risque.

Les enfants et les adolescents présentent un risque plus élevé de présenter une cardiotoxicité différée après l'administration de doxorubicine. Il est possible que les femmes présentent un risque plus élevé que les hommes. Des évaluations cardiaques périodiques de suivi sont recommandées afin de surveiller l'apparition de cet effet.

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

Toxicité hématologique

La doxorubicine peut provoquer une myélosuppression (voir rubrique 4.8). En présence d'une myélosuppression sévère, la doxorubicine ne doit pas être utilisée ; une réduction de la dose ou un report de l'administration sont alors nécessaires.

Il faut veiller à s'assurer qu'il est possible de traiter rapidement et efficacement une infection sévère et/ou un épisode hémorragique. Il faut traiter les infections existantes avant d'instaurer un traitement par doxorubicine.

Les profils hématologiques doivent être déterminés avant et pendant chaque cycle de traitement à la doxorubicine ; ils doivent comporter des déterminations différentielles des globules blancs (WBC). Une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversibles et dose-dépendantes constituent la manifestation la plus importante de la toxicité hématologique de la doxorubicine et la toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement leur nadir entre le 10^{ième} et le 14^{ième} jour après administration ; les nombres de leucocytes/neutrophiles reviennent habituellement à des valeurs normales vers le 21^{ième} jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi se manifester. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère sont de la fièvre, des infections, un état septique/septicémie, un choc septique, une hémorragie, une hypoxie tissulaire ou le décès.

Leucémie secondaire

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

Une leucémie secondaire, avec ou sans phase préleucémique, a été rapportée chez des patients traités avec des anthracyclines. Une leucémie secondaire se produit plus fréquemment lorsque ces médicaments sont administrés en combinaison avec des substances antinéoplasiques qui endommagent l'ADN, lorsque les patients ont été lourdement prétraités 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.

Affections gastro-intestinales

La doxorubicine induit des nausées et des vomissements. Une mucosite/stomatite se produit en général rapidement après début du traitement et peut, dans des cas graves, évoluer vers des ulcérations muqueuses en quelques jours. La plupart des patients s'en remettent en la troisième semaine du traitement.

On recommande une prophylaxie antiémétique.

Remarque : La doxorubicine ne doit pas être utilisée en présence d'inflammations, d'ulcérations ou d'une diarrhée.

Fonction hépatique

Le système hépatobiliaire est la voie principale d'élimination de la doxorubicine. La bilirubine totale sérique doit être évaluée avant et pendant le traitement par la doxorubicine. Les patients présentant une bilirubine élevée peuvent présenter une clairance plus lente du médicament avec une augmentation de la toxicité globale. Des doses plus faibles sont recommandées chez ces patients (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas recevoir de doxorubicine (voir rubrique 4.3).

Syndrome de lyse tumorale

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

Chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale, une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

Association à d'autres chimiothérapies anticancéreuses

Doxorubicine Teva peut renforcer la toxicité d'autres chimiothérapies anticancéreuses (voir rubrique 4.5). Une aggravation de la cystite hémorragique induite par la cyclophosphamide et une hépatotoxicité accrue de la 6-mercaptopurine ont été décrites. La toxicité induite par l'irradiation (myocarde, muqueuse, peau et foie) a également été décrite.

Comme c'est le cas avec d'autres substances cytotoxiques, une thrombophlébite et des phénomènes thromboemboliques, y compris une embolie pulmonaire (fatale dans certains cas), ont été mentionnés lors d'utilisation de la doxorubicine (voir rubrique 4.8).

Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité

La doxorubicine était génotoxique et mutagène lors de tests réalisés in vitro et in vivo. La doxorubicine peut causer une infertilité pendant la période d'administration du médicament (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Effets au site d'injection

Une phlébosclérose peut résulter d'une injection dans un petit vaisseau ou d'injections répétées dans la même veine. Le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection peut être minimisé en suivant la procédure recommandée (voir rubrique 4.2).

Extravasation :

Une mauvaise injection péri-veineuse induit une nécrose locale et une thrombophlébite. Une sensation de brûlure dans la région de l'aiguille de perfusion constitue un élément évocateur d'une administration péri-veineuse.

En cas d'extravasation, il faut arrêter immédiatement la perfusion ou l'injection ; il faut laisser l'aiguille en place pendant une courte durée, puis l'enlever après une courte aspiration.

En cas d'extravasation, débiter une perfusion intraveineuse de dexrazoxane, avant la fin des 6 heures suivant l'extravasation (pour la posologie et des informations supplémentaires, voir le RCP de la dexrazoxane). Lorsque la dexrazoxane est contre-indiquée, on recommande d'appliquer localement du diméthylsulfoxyde (DMSO) 99 % sur une région égale à deux fois la zone concernée (4 gouttes sur 10 cm² de surface cutanée) et de répéter cette application trois fois par jour, pendant une période de minimum 14 jours. Si nécessaire, il faut envisager la réalisation d'un débridement. En raison du mécanisme antagoniste, il faut refroidir la zone après l'application du DMSO (vasoconstriction versus vasodilatation), afin de réduire la douleur, par exemple.

Ne pas utiliser le DMSO chez les patients recevant de la dexrazoxane pour traiter une extravasation d'anthracyclines.

D'autres mesures ont été évoquées de manière controversée dans la littérature et n'ont aucune valeur définitive.

Vaccins

L'administration de vaccins est déconseillée (voir rubrique 4.5).

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des personnes immunocompromises par des agents chimiothérapeutiques, y compris la doxorubicine, peut donner lieu à des infections graves ou fatales. La vaccination par un vaccin vivant doit être évitée chez les personnes qui reçoivent la doxorubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; la réponse à de tels vaccins peut cependant être diminuée. Pendant le traitement par Doxorubicine Teva, les patients doivent éviter tout contact avec des personnes récemment vaccinées contre la polio.

Administration par voie intravésicale

L'administration de doxorubicine par voie intravésicale peut induire des symptômes de cystite chimique (tels que dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, nécrose de la paroi de la vessie).

Une attention particulière est nécessaire en cas de problèmes de cathéter (i.e. obstruction urétrale causée par l'invasion d'une tumeur intravésicale). L'administration intravésicale est contre-indiquée pour les tumeurs qui ont pénétré dans la vessie (au-delà de T1).

Excipients

Sodium

Ce médicament contient 18 mg de sodium par 5 ml flacon ce qui équivaut à 0,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 35 mg de sodium par 10 ml flacon ce qui équivaut à 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 89 mg de sodium par 25 ml flacon ce qui équivaut à 4,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 354 mg de sodium par 100 ml flacon ce qui équivaut à 17,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

La doxorubicine est un substrat majeur des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2D6, et de la P-glycoprotéine (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs de CYP3A4, CYP2D6, et/ou P-gp (p.ex. vérapamil), résultant en une augmentation de la concentration et de l'effet clinique de la doxorubicine. A l'inverse, les inducteurs du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) et de la P-gp peuvent diminuer la concentration plasmatique de doxorubicine, et peuvent ainsi entraîner une diminution de l'efficacité.

Le chlorhydrate de doxorubicine utilisé en association avec la cyclosporine peut nécessiter un ajustement de la dose. Lors de l'administration concomitante de cyclosporine, la clairance de la doxorubicine est réduite d'environ 50 %. L'ASC de la doxorubicine est augmentée de 55% et l'ASC du doxorubicinol de 350%. Avec cette association, une réduction de 40% de la dose de doxorubicine est suggérée. La cyclosporine inhibe, comme le vérapamil, à la fois le CYP3A4 et la P-glycoprotéine, ce qui pourrait expliquer l'interaction et l'augmentation des effets indésirables qui en résulte. Des articles de littérature suggèrent que l'addition de cyclosporine à la doxorubicine résulte en une toxicité hématologique de plus profonde et prolongée que celle de la doxorubicine seule. Un coma et/ou des convulsions ont également été décrits lors de l'administration concomitante de cyclosporine et de doxorubicine.

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

La doxorubicine est essentiellement utilisée en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. Une toxicité cumulative peut apparaître, surtout en ce qui concerne les effets médullaires et hématologiques et les effets gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). En outre, l'administration simultanée de doxorubicine avec d'autres agents antitumoraux connus pour être potentiellement cardiotoxiques (5-fluorouracil, cyclophosphamide ou paclitaxel, par exemple), ou avec d'autres produits cardio-actifs (antagonistes calciques, par exemple) exige une surveillance attentive de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

Le paclitaxel peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la doxorubicine et/ou de ses métabolites lorsqu'il est administré avant la doxorubicine. Certaines données indiquent une augmentation plus faible est observée lorsque la doxorubicine est administrée avant le paclitaxel.

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

Un traitement (préalable) par des médicaments altérant la fonction médullaire (par ex. agents cytostatiques, sulfamides, chloramphénicol, phénytoïne, dérivés de l'amidopyrine, médicaments antirétroviraux) pourrait donner lieu à des troubles hématopoïétiques sévères. Il faut modifier la posologie de doxorubicine si cela s'avère nécessaire. Les effets toxiques d'une thérapie par doxorubicine peuvent augmenter en cas d'association avec d'autres cytostatiques (par ex. cytarabine, cisplatine, cyclophosphamide). Des nécroses du gros intestin accompagnées d'hémorragies massives et d'infections graves ont été signalées lors de traitements combinés avec la cytarabine.

L'hépatotoxicité de la doxorubicine peut augmenter en cas d'utilisation d'autres traitements hépatotoxiques (par ex. 6-mercaptopurine).

La doxorubicine est un agent radiosensible puissant ("radiosensibilisant") et les phénomènes de rappel qu'elle induit peuvent s'avérer potentiellement fatals. Toute radiothérapie antérieure, concomitante ou ultérieure peut augmenter la cardiotoxicité ou l'hépatotoxicité de la doxorubicine.

La thérapie par doxorubicine peut donner lieu à une augmentation des taux sériques d'acide urique et il peut donc s'avérer nécessaire d'ajuster la dose des agents abaissant les taux d'acide urique.

La doxorubicine peut diminuer la biodisponibilité orale de la digoxine.

L'absorption des médicaments antiépileptiques (par ex. carbamazépine, phénytoïne, valproate) se réduit après l'utilisation concomitante de chlorhydrate de doxorubicine.

Pendant le traitement par le chlorhydrate de doxorubicine, les patients ne doivent pas être activement vaccinés et doivent éviter tout contact avec des personnes récemment vaccinées contre la polio.

La doxorubicine se lie à l'héparine et au 5-fluorouracil. Des précipitations et une perte d'activité des deux substances peuvent donc survenir. Voir rubrique 6.2 pour plus de détails.

Dans une étude clinique, aussi bien des augmentations (21%-47%) qu'aucun changement de l'ASC de la doxorubicine ont été observés lors d'un traitement concomitant avec 400 mg de sorafénib deux fois par jour. L'importance clinique de ces observations est inconnue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Chez les femmes, la doxorubicine peut causer une infertilité pendant la période d'administration du médicament.

La doxorubicine peut induire une aménorrhée. L'ovulation et les menstruations réapparaissent après la fin de la thérapie, mais une ménopause précoce peut survenir.

Il est conseillé aux hommes traités par doxorubicine de ne pas concevoir d'enfants pendant le traitement ni pendant les 6 mois suivant la fin du traitement, et de demander conseil concernant une éventuelle cryoconservation (ou cryopréservation) de sperme avant le traitement, vu la possibilité d'infertilité irréversible due à la thérapie par doxorubicine.

La doxorubicine est mutagène et peut induire des modifications chromosomiques au niveau des spermatozoïdes humains. L'oligospermie ou l'azoospermie peuvent s'avérer permanentes ; néanmoins, on a rapporté que le spermogramme présente à nouveau des valeurs normales dans certains cas. Ce retour à la normale peut survenir plusieurs années après la fin de la thérapie. Les hommes traités par doxorubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces.

Grossesse

La doxorubicine ne doit pas être administrée pendant la grossesse. En général, les cytostatiques ne doivent être administrés pendant la grossesse qu'en cas d'indication stricte, et les bénéfices pour la mère doivent contrebalancer les risques éventuels encourus par le fœtus. Les études animales ont révélé que la doxorubicine exerce des effets toxiques pour l'embryon et le fœtus ainsi que des effets tératogènes (voir rubrique 5.3).

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement ni pendant les 6 mois suivant le traitement.

Allaitement

On a rapporté que la doxorubicine s'élimine dans le lait maternel chez l'être humain. Il est impossible d'exclure un risque pour l'enfant allaité. L'utilisation de doxorubicine étant contre-indiquée pendant l'allaitement, il faut interrompre l'allaitement pendant le traitement par doxorubicine (voir rubrique 4.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les nausées et les vomissements étant fréquents, il faut déconseiller aux patients de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le traitement par doxorubicine induit souvent des effets indésirables, et certains de ces effets sont suffisamment sévères pour nécessiter une surveillance attentive du patient. La fréquence et le type des effets indésirables dépendent de la vitesse d'administration et de la posologie. La suppression médullaire constitue un effet indésirable aigu limitatif de la dose mais s'avère généralement transitoire. Les conséquences cliniques d'une toxicité médullaire/hématologique induite par la doxorubicine peuvent inclure une fièvre, des infections, une septicémie, un choc septique, des hémorragies, une hypoxie tissulaire ou le décès. On observe des nausées et des vomissements ainsi qu'une alopecie chez presque tous les patients.

L'administration intravésicale peut induire les réactions indésirables suivantes : hématurie, irritation vésicale et urétrale, strangurie et pollakiurie. Ces réactions sont généralement de sévérité modérée et de courte durée.

L'administration intravésicale de doxorubicine peut parfois induire une cystite hémorragique pouvant causer une réduction de la capacité de la vessie.

Une extravasation peut donner lieu à une cellulite sévère, à une vésication, à une thrombophlébite, à une lymphangite et à une nécrose tissulaire locale pouvant nécessiter une intervention chirurgicale (dont des greffes de peau).

Les réactions indésirables sont mentionnées ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence absolue (tous les incidents rapportés). On définit les fréquences de la manière suivante : 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 être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Très fréquent :	Infection.
Peu fréquent :	état septique /septicémie.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Peu fréquent :	Leucémie lymphoïde aiguë. Leucémie myéloïde aiguë.
----------------	---

On a (parfois) observé une leucémie secondaire, s'accompagnant ou non d'une phase préleucémique, chez des patients ayant été traités par des anthracyclines (dont la doxorubicine). Une leucémie secondaire survient plus fréquemment si l'on administre le médicament en association avec des cytostatiques altérant l'ADN (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent :	Myélosuppression incluant une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie, une anémie.
-----------------	--

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

La myélosuppression est l'un des effets indésirables limitatifs de la dose et peut s'avérer sévère. Elle se manifeste principalement par une réduction du nombre de leucocytes. On observait une leucopénie chez presque 75 % des patients ayant une réserve médullaire correcte et ayant été traités par une dose de 60 mg/m² de SC tous les 21 jours. Même si elles sont moins fréquentes, on a également rapporté une thrombocytopénie, une neutropénie et une anémie. On observait également des surinfections (très fréquentes) et des hémorragies liées à l'apparition de la suppression médullaire. La myélosuppression est généralement maximale 10 à 14 jours après l'administration de doxorubicine et dans la plupart des cas, elle s'améliore entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour. Si elles apparaissent, la thrombocytopénie ou l'anémie surviennent durant la même période mais sont généralement moins sévères (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques.

Affections endocriniennes

Très rare : Bouffées de chaleur.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Diminution de l'appétit.

Très rare : Hyperuricémie.

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite

Fréquence indéterminée : Kératite, augmentation de la sécrétion lacrymale.

Affections cardiaques

Très fréquent : Cardiotoxicité.

Fréquent : Cardiomyopathie congestive (dilatée) potentiellement fatale (après l'administration d'une dose cumulative de 550 mg/m²).

Tachycardie sinusale, tachycardie ventriculaire, tachyarythmies, extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires, bradycardie, arythmies.

Réduction asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Très rare : Modifications non spécifiques de l'ECG (modifications du segment ST, faible voltage, intervalles QT longs).

Cas isolés d'arythmies potentiellement fatales, insuffisance ventriculaire gauche aiguë, péricardite, syndrome fatal péricardite-myocardite.

Bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche.

La doxorubicine est cardiotoxique. Le risque que les effets secondaires cardiotoxiques deviennent manifestes est accru pendant et après une radiothérapie de la région médiastinale, après un traitement préalable par des agents potentiellement cardiotoxiques (par ex. anthracyclines, cyclophosphamide), chez les patients âgés (plus de 70 ans) et chez les patients ayant une hypertension artérielle manifeste (voir rubrique 4.4).

Les effets cardiotoxiques pouvant se manifester avec la doxorubicine sont de deux types :

De type aigu

Les effets indésirables de type aigu surviennent généralement dans les 24 à 48 premières heures suivant l'instauration de la thérapie. Ils ne sont pas dépendants de la dose et se caractérisent par les symptômes suivants : arythmies temporaires (fréquent), en particulier tachycardie sinusale (fréquent), et extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires. Ils se caractérisent (très rarement) par des modifications non spécifiques de l'ECG (modifications du segment ST, faible voltage et intervalles QT longs).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

Ces modifications sont généralement réversibles et leur apparition ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation répétée de doxorubicine. Néanmoins, des arythmies potentiellement fatales peuvent survenir pendant le traitement ou dans les quelques heures suivant l'utilisation de doxorubicine ; on a rapporté des cas isolés d'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, de péricardite ou de syndrome fatal péricardite-myocardite.

De type retardé

Les effets indésirables de type retardé sont des manifestations d'une toxicité organique cumulative dépendante de la dose, généralement irréversible et souvent potentiellement fatale. Ils se manifestent souvent sous forme d'une cardiomyopathie congestive (dilatée), s'accompagnant de signes d'insuffisance ventriculaire gauche et survenant dans les quelques mois suivant l'arrêt de la thérapie. Une cardiotoxicité peut néanmoins ne devenir manifeste pour la première fois que quelques années après la fin de la thérapie ; son incidence augmente avec la dose cumulative totale (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquent :	Hémorragie.
Peu fréquent :	Accident thromboembolique.
Fréquence indéterminée :	Choc. Thrombophlébite. Phlébite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée :	Bronchospasme.
--------------------------	----------------

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :	Troubles gastro-intestinaux. Diarrhée. Nausées et vomissements. Mucosite, stomatite, œsophagite, colite.
Fréquent :	Douleur abdominale.
Peu fréquent :	Hémorragie gastro-intestinale. Nécrose du côlon s'accompagnant d'une hémorragie massive et d'infections sévères dans les traitements d'association avec la cytarabine.
Très rare :	Erosions/ulcères gastriques. Ulcération des muqueuses (bouche, pharynx, œsophage, tractus gastro-intestinal). Hyperpigmentation de la muqueuse buccale.

Le potentiel émétisant de la doxorubicine est élevé ; des nausées relativement sévères et des vomissements surviennent chez environ 80 % des patients le premier jour de la thérapie, mais également plus tard, lorsqu'aucun médicament prophylactique n'est administré(voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée :	Hépatotoxicité (évoluant parfois vers une cirrhose). Augmentation transitoire des taux d'enzymes hépatiques
--------------------------	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :	Alopécie (effet dépendant de la dose et réversible dans la plupart des cas). Rougeur. Photosensibilisation.
-----------------	---

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

Fréquent :	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Réactions locales d'hypersensibilité au niveau de la zone irradiée ("réactions de rappel"). Prurit. Urticaire. Éruption cutanée (exanthème). Hyperpigmentation de la peau et des ongles.
Rare :	Onycholyse. Extravasation (pouvant donner lieu à une cellulite sévère, à une vésication, à une thrombophlébite, à une lymphangite et à une nécrose tissulaire locale).
Très rare :	Erythème au niveau des extrémités. Formation de vésicules.
Fréquence indéterminée :	Kératose actinique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée :	Arthralgies.
--------------------------	--------------

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent :	Coloration rouge de l'urine.
Fréquent :	Dysurie. Cystite chimique après une administration intravésicale (s'accompagnant de plaintes dysuriques telles qu'une irritation vésicale, une irritation urétrale, une dysurie, une strangurie, une pollakiurie, une hématurie, des spasmes vésiculaires, une cystite hémorragique).
Très rare :	Insuffisance rénale aiguë (cas isolés). Hyperuricémie et néphropathie hyperuricémique consécutive, suite à la lyse tumorale massive.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare :	Aménorrhée. Oligospermie. Azoospermie.
-------------	--

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent :	Pyrexie. Asthénie. Frissons.
Peu fréquent :	Déshydratation.
Rare :	Vertiges. Réactions locales à l'endroit d'injection (réactions érythémateuses locales le long de la veine, douleur, phlébite, phlébosclérose).
Fréquence indéterminée :	Malaise.

Investigations

Très fréquent :	Fraction d'éjection réduite, anomalies de l'ECG, anomalies des taux de transaminases, prise de poids (rapporté chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce recevant un traitement adjuvant à base de doxorubicine (essai NSABP B-15)).
-----------------	---

Actes médicaux et chirurgicaux

Fréquence indéterminée : Des lésions liées à l'irradiation (peau, poumons, œsophage, muqueuse gastro-intestinale, cœur) et déjà en voie de guérison peuvent réapparaître suite à l'administration de doxorubicine.

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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu de doxorubicine peut entraîner une myélosuppression sévère (essentiellement leucopénie et thrombocytopénie), généralement dans les 10 à 14 jours, des effets gastro-intestinaux (essentiellement une inflammation des muqueuses) et des anomalies cardiaques aiguës, qui peuvent devenir manifeste dans les 24 heures. Le traitement comprend des antibiotiques par voie intraveineuse, la transfusion de granulocytes et de thrombocytes et le traitement des symptômes gastro-intestinaux et des effets cardiaques. L'isolement du patient en chambre stérile et l'utilisation d'un facteur de croissance hématopoïétique peut s'avérer nécessaire.

Des doses uniques de 250 mg et 500 mg de doxorubicine se sont avérées fatales.

Le surdosage chronique, quand la dose cumulative totale dépasse les 550 mg/m², augmente le risque de cardiomyopathie et peut provoquer une insuffisance cardiaque, qui doit être traitée de manière conventionnelle.

Une décompensation cardiaque tardive est observée jusqu'à 6 mois après un surdosage.

En cas d'intoxication à la doxorubicine, la thérapie par hémodialyse s'avère probablement inutile car le volume de distribution de la doxorubicine est très important et seulement 5 % de la dose s'éliminent par voie rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anthracyclines et substances apparentées, code ATC : L01D B01.

La doxorubicine appartient au groupe des anthracyclines. C'est un antibiotique cytostatique qui a été isolé à partir de cultures de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. On le prépare actuellement de manière semisynthétique à partir de la daunorubicine. La doxorubicine est un agent fortement irritant pour les tissus.

L'activité biologique de la doxorubicine est attribuée à sa propriété de liaison à l'ADN, qui donne lieu à une inhibition du système enzymatique vital pour la réplication et la transcription de l'ADN. Le blocage du cycle cellulaire semble être maximal pendant la phase S et la mitose, mais on a également observé une inhibition durant d'autres phases du cycle cellulaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration intraveineuse, l'élimination de la doxorubicine à partir du plasma se caractérise par une évolution triphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 30 heures. Le volume de distribution est d'environ 25 L/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 70 %.

Les concentrations médicamenteuses maximales sont atteintes dans les poumons, le foie, la rate, les reins, le cœur, l'intestin grêle et la moelle osseuse. La doxorubicine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La doxorubicine est rapidement métabolisée et le métabolite principal est le doxorubicinol, un dérivé 13-dihydro moins actif. Dans les cinq jours, environ 5 % se retrouvent dans l'urine, tandis que 40 à 50 % s'éliminent par voie biliaire dans les 7 jours. En cas d'altération de la fonction hépatique, l'élimination de la substance est plus lente.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogenèse et mutagenèse

Les études animales mentionnées dans la littérature indiquent que la doxorubicine altère la fertilité et qu'elle est tératogène et toxique pour l'embryon et le fœtus. D'autres données révèlent que la doxorubicine est mutagène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (E507)
Hydroxyde de sodium (E524)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

La doxorubicine ne doit pas être mélangée à l'héparine, car cela donnerait lieu à une précipitation. En l'absence d'études de compatibilité détaillées concernant la miscibilité, Doxorubicine Teva ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

On a rapporté une incompatibilité avec les produits suivants :
Aminophylline, céphalotine, dexaméthasone, fluorouracil, hydrocortisone.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture
24 mois.

Après la première ouverture
A utiliser immédiatement après la première ouverture.

Après dilution

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

Après dilution à une concentration de 0,5 mg/ml dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %), une stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours, en cas de conservation à l'abri de la lumière, à température ambiante (15-25°C) et à une température comprise entre 2 et 8°C. Après dilution à la concentration de 0,05 mg/ml, il est recommandé d'utiliser la solution diluée immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les durées de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la dilution s'est effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Doxorubicine Teva 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion est fourni en flacons de 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg), 25 ml (50 mg) ou 100 ml (200 mg) contenant une solution transparente, stérile et de couleur rouge.

Matériau de l'emballage primaire : Flacons contenant un volume nominal de 5, 10, 25 ou 100 ml, en verre incolore de type I (Ph.Eur.), munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle recouvert de fluoropolymère (PTFE) inerte du côté interne et d'un joint en aluminium recouvert d'un disque en polypropylène coloré.

Conditionnements pour la vente : Boîtes contenant un flacon de 5, 10, 25 ou 100 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Doxorubicine Teva peut également s'administrer sous forme d'une perfusion intraveineuse diluée jusqu'à une concentration de 0,05 mg/ml à 0,5 mg/ml dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %), en utilisant des poches pour perfusion sans PVC.

Le personnel doit être entraîné à la technique correcte de manipulation des médicaments cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante doivent s'abstenir de travailler avec ce médicament. Les membres du personnel manipulant ce médicament et tous les médicaments cytotoxiques, doivent porter un vêtement de protection : lunettes, blouse ainsi que gants et masque jetables.

Si Doxorubicine Teva entre en contact avec la peau ou les muqueuses, il faut laver soigneusement la zone exposée à l'eau et au savon. Si la substance entre en contact avec les yeux, il faut rincer à l'eau ou avec une solution physiologique saline stérile, puis consulter un ophtalmologue.

Après l'utilisation, il faut détruire les flacons et les matériaux d'injection, y compris les gants, selon les procédures relatives aux cytostatiques.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

doxorubicineteva-SKPF-Afsl-impl-add-LU nrs-MA-impl-TransferMAH-mei26

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

En cas de renversement ou de fuite, il est possible d'obtenir l'inactivation du médicament au moyen d'une solution d'hypochlorite de sodium 1 % ou plus simplement, au moyen d'un tampon phosphate (pH > 8), jusqu'à ce que la solution soit décolorée. Comme déjà indiqué plus haut, il faut jeter tous les matériaux ayant servis au nettoyage.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

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

BE :

5 ml (10 mg): BE353832

10 ml (20 mg): BE353841

25 ml (50 mg): BE353857

100 ml (200 mg): BE353866

LU : 2010030039

1 x 1 flacon 5 ml: (0550402)

1 x 1 flacon 10 ml: (0550416)

1 x 1 flacon 25 ml: (0550433)

1 x 1 flacon 100 ml: (0550447)

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

Date de première autorisation : 1/12/2009

Date de dernier renouvellement : 16/08/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP : 05/2026.

Date d'approbation AFMPS : 05/2026.