

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Epirubicine Teva 2 mg/ml solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution pour injection ou perfusion contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine

- 1 flacon de 5 ml de solution contient 10 mg de chlorhydrate d'épirubicine
- 1 flacon de 10 ml de solution contient 20 mg de chlorhydrate d'épirubicine
- 1 flacon de 25 ml de solution contient 50 mg de chlorhydrate d'épirubicine
- 1 flacon de 75 ml de solution contient 150 mg de chlorhydrate d'épirubicine
- 1 flacon de 100 ml de solution contient 200 mg de chlorhydrate d'épirubicine

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution pour injection ou perfusion contient 3,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.

Solution transparente rouge.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'épirubicine est utilisée dans le traitement de certaines néoplasies, parmi lesquelles :

- carcinome du sein
- carcinome de l'estomac

En administration intravésicale, l'épirubicine s'est révélée bénéfique dans le traitement :

- du carcinome papillaire transitionnel de la vessie
- du carcinome in situ
- et pour la prophylaxie intravésicale de la récurrence de carcinome superficiel de la vessie après résection transurétrale.

Epirubicine Teva 2 mg/ml peut être utilisé dans des schémas de polychimiothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie - Utilisation intraveineuse

Il est recommandé d'injecter la solution rouge, qui doit être limpide et transparente, dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de solution saline physiologique ou de glucose à 5 % en injection lente, sur une durée maximale de 30 minutes (selon la dose et le volume de perfusion). L'aiguille doit être correctement placée dans la veine. Cette méthode réduit le risque de thrombose et d'extrasation susceptibles de produire un phlegmon grave et une nécrose. En cas d'extrasation, stopper immédiatement l'administration. L'injection dans une petite veine et l'injection répétée dans la même veine peuvent produire une sclérose veineuse.

Dose habituelle (carcinome gastrique)

En monothérapie, la dose recommandée de chlorhydrate d'épirubicine pour l'adulte est de 60-90 mg/m² de surface corporelle. Le chlorhydrate d'épirubicine doit être injecté par voie intraveineuse en 3-5 minutes. Cette dose est administrée sous forme d'une dose unique ou répartie sur 2-3 jours consécutifs. La même dose est administrée 21 jours plus tard. Il convient de tenir compte de l'état hématologique et médullaire du patient pour fixer le calendrier d'administration.

Si des signes de toxicité apparaissent, notamment neutropénie/fièvre neutropénique et thrombocytopénie (pouvant persister au jour 21), il peut être nécessaire de modifier la dose ou de retarder l'administration de la dose suivante.

Chimiothérapie d'association

Lorsque le chlorhydrate d'épirubicine 2 mg/ml est utilisé en association avec d'autres agents antitumoraux, la dose est réduite en conséquence. Les doses couramment utilisées sont indiquées dans le tableau ci-dessus.

Dose élevée (carcinome du sein)

Dans le traitement du carcinome du sein, l'épirubicine en monothérapie à dose élevée doit être administrée selon le schéma suivant :

Pour le traitement à dose élevée, l'épirubicine peut être administrée en bolus intraveineux en 3 – 5 minutes ou sous forme de perfusion d'une durée de 30 minutes au maximum.

Pour le traitement adjuvant de patients atteintes d'un cancer du sein précoce et présentant des ganglions lymphatiques positifs, des doses intraveineuses de chlorhydrate d'épirubicine de 100 mg/m² (dose unique le jour 1) à 120 mg/m² (en deux doses divisées, les jours 1 et 8) toutes les 3 – 4 semaines sont recommandées, en association avec du cyclophosphamide et du 5-fluorouracile en intraveineuse et du tamoxifène par voie orale.

Il est recommandé d'utiliser une dose plus faible (60-75 mg/m² pour le traitement habituel et 105 – 120 mg/m² pour le traitement à la dose élevée) ou de retarder l'administration de la dose suivante pour les patients présentant une réduction de la fonction médullaire due à une chimiothérapie ou à une radiothérapie antérieures, en raison de l'âge ou d'une infiltration néoplasique de la moelle osseuse. La dose complète par cycle peut être administrée en 2 – 3 jours consécutifs.

Groupes de patients particuliers

Sujets âgés

Chez les patients âgés, il est recommandé de réduire la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'épirubicine n'ont pas été établies chez l'enfant.

Insuffisance hépatique

L'épirubicine est excrétée principalement par le foie. Chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique, la dose doit être réduite comme suit pour éviter une augmentation de la toxicité générale :

Bilirubine sérique	AST (aspartate aminotransférase)	Réduction de la dose
1,4 - 3 mg/100 ml	2 - 4 fois la limite normale supérieure	Réduction de la dose de 50 %
>3 mg/ 100 ml	> 4 fois la limite normale	Réduction de la dose de 75 %

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale modérée n'exige pas une réduction de la dose, étant donné la faible quantité d'épirubicine excrétée par voie rénale. Toutefois, une réduction de dose est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 450 µmol/l).

Posologie - Utilisation intravésicale

Voir aussi la rubrique 6.6 concernant les instructions de dilution du produit avant administration.

L'épirubicine peut être administrée par voie intravésicale pour le traitement du carcinome superficiel de la vessie, du carcinome in situ et en prophylaxie pour prévenir la récurrence après résection transurétrale. Elle ne doit pas être administrée par voie intravésicale pour le traitement de tumeurs invasives qui ont pénétré la paroi vésiculaire, car un traitement systémique ou une intervention chirurgicale sont plus adaptés à ces cas.

Divers schémas d'administration sont utilisés. Lignes directrices pouvant être utilisées :

- Carcinome superficiel de la vessie : lavage vésical hebdomadaire avec 50 mg/50 ml (dilution avec une solution saline physiologique ou de l'eau stérile) pendant 8 semaines. Une réduction de la dose de 30 mg pour 50 ml est conseillée en cas de toxicité locale (cystite chimique).
- Carcinome in situ : jusqu'à 80 mg/50 ml (selon la tolérance du patient).
- Prophylaxie de la récurrence après résection transurétrale : 4 administrations hebdomadaires de 50 mg/50 ml suivies par 11 instillations mensuelles de la même dose.

Tableau de dilution pour les solutions pour instillation vésicale

Dose de chlorhydrate d'épirubicine requise	Volume d'injection de chlorhydrate d'épirubicine à 2 mg/ml	Volume de diluant, eau stérile pour préparation injectable ou solution saline stérile à 0,9 %	Volume total pour 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

La solution doit être maintenue dans la vessie pendant 1 – 2 heures. Pour éviter toute dilution excessive dans l'urine, il convient d'indiquer au patient de ne rien boire dans les 12 heures précédant l'instillation. Pendant l'instillation, le patient doit se retourner de temps en temps ; il convient également de lui indiquer d'uriner à la fin de la période d'instillation.

Mode d'administration

L'épirubicine est exclusivement destinée à une utilisation intraveineuse ou intravésicale. Épirubicine ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Pour l'administration intravésicale, le produit doit être dilué (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

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

Voie intraveineuse

- myélosuppression persistante
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance myocardique sévère (incluant une insuffisance cardiaque de 4^e degré, une crise cardiaque aiguë et des antécédents de crise cardiaque ayant donné lieu à une insuffisance cardiaque de 3^e et 4^e degrés, cardiopathies inflammatoires aiguës)
- infarctus du myocarde récent
- angor instable
- myocardiopathie
- arythmies sévères
- patients ayant des infections systémiques aiguës
- traitements préalables par des doses cumulatives maximales de chlorhydrate d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines et d'anthracènediones (voir rubrique 4.4)

Voie intravésicale

- infections des voies urinaires
- inflammation de la vessie
- hématurie
- tumeurs invasives envahissant la vessie
- problèmes de cathétérisme
- volume d'urine résiduelle important
- contractions de la vessie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde générales – L'épirubicine ne doit s'administrer que sous la supervision de médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de la thérapie cytotoxique.

Ne pas administrer l'épirubicine par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Le traitement initial exige une surveillance initiale attentive de divers paramètres biologiques et de la fonction cardiaque.

Si l'épirubicine s'administre sous la forme d'une perfusion continue, elle doit s'effectuer de préférence via une voie centrale veineuse.

Les patients doivent avoir récupéré des toxicités aiguës (telles qu'une stomatite, une mucosite, une neutropénie, une thrombocytopénie et des infections généralisées) ou d'un traitement cytotoxique préalable avant de débiter le traitement par épirubicine.

Même si le traitement par des doses élevées de chlorhydrate d'épirubicine (p. ex. $\geq 90 \text{ mg/m}^2$ toutes les 3 à 4 semaines) induit des effets indésirables généralement similaires à ceux observés aux doses standard ($< 90 \text{ mg/m}^2$ toutes les 3 à 4 semaines), la sévérité de la neutropénie et de la stomatite/mucosite peut augmenter. Le traitement par des doses élevées de chlorhydrate d'épirubicine nécessite une attention particulière afin de détecter les éventuelles complications cliniques secondaires à la myélosuppression profonde.

Fonction cardiaque – La cardiotoxicité constitue un risque lié au traitement par anthracycline et peut se manifester par des effets précoces (c.-à-d. aigus) ou tardifs (c.-à-d. différés). Ces effets incluent une réduction permanente du voltage du complexe QRS, un allongement au-delà des limites normales de l'intervalle de temps systolique (PEP/LVET) et une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Le diagnostic clinique précoce d'insuffisance cardiaque induite par des agents cytostatiques est essentiel à la réussite du traitement par digitaliques, diurétiques, vasodilatateurs périphériques, régime alimentaire pauvre en sodium et repos suffisant au lit. La surveillance cardiaque des patients traités par épirubicine est donc très importante et il est conseillé d'évaluer leur fonction cardiaque par des techniques non invasives.

Effets précoces (c.-à-d. aigus). La cardiotoxicité précoce de l'épirubicine consiste principalement en une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) telles que des modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Des tachyarythmies, incluant des contractions ventriculaires prématurées, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire et un bloc de branche ont également été rapportés. Ces effets ne sont généralement pas prédictifs d'un développement ultérieur d'une cardiotoxicité différée, sont rarement cliniquement significatifs et ne justifient généralement pas l'interruption du traitement par épirubicine.

Effets tardifs (c.-à-d. différés). La cardiotoxicité différée se développe généralement tardivement pendant la thérapie par épirubicine ou dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Cependant, des effets plus tardifs (observés plusieurs mois à plusieurs années après la fin du traitement) ont également été rapportés. La cardiomyopathie différée se manifeste par une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et/ou par des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) tels qu'une dyspnée, un œdème pulmonaire, un œdème déclive, une cardiomégalie et une hépatomégalie, une oligurie, une ascite, un épanchement pleural et un bruit de galop. L'ICC potentiellement fatale constitue la forme la plus sévère de cardiomyopathie secondaire aux anthracyclines et la toxicité limitante de la dose cumulative du médicament.

Le risque de développer une ICC augmente rapidement avec des doses cumulatives totales croissantes de chlorhydrate d'épirubicine dépassant 900 mg/m² ou une dose cumulative plus faible chez les patients ayant subi une radiothérapie de la région médiastinale ; ne dépasser cette dose cumulative qu'avec une extrême prudence (voir rubrique 5.1).

Evaluer la fonction cardiaque avant de débiter le traitement par épirubicine puis la surveiller (par ECG, échocardiographie ou mesure nucléaire de la fraction d'éjection (par angiographie isotopique) pendant toute la durée de la thérapie afin de minimiser le risque d'atteinte cardiaque sévère. Il est possible de réduire ce risque par une surveillance régulière de la FEVG pendant le traitement et par une interruption immédiate de l'administration d'épirubicine au premier signe d'altération fonctionnelle. Les méthodes d'évaluation quantitative adéquates pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) incluent l'angiographie isotopique de type « multigated » (MUGA) ou l'échocardiographie (ECHO). Il est recommandé d'effectuer une évaluation initiale de la fonction cardiaque en combinant un ECG à une angiographie MUGA ou à une ECHO, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité. Réaliser des évaluations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO, particulièrement en cas de doses cumulatives plus élevées d'anthracyclines. La technique d'évaluation utilisée doit rester la même durant toute la période de suivi.

En raison du risque de cardiomyopathie, ne dépasser une dose cumulative de 900 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine qu'avec une extrême prudence.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque incluent une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie préalable ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, une thérapie préalable par d'autres anthracyclines ou anthracènediones et l'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles de supprimer la contractilité cardiaque ou d'autres médicaments cardiotoxiques (p. ex. trastuzumab) avec un risque accru chez les personnes âgées (voir rubrique 4.5).

Une insuffisance cardiaque (New York Heart Association [NYHA] classe II à IV) a été constatée chez des patients traités par l'administration de trastuzumab, isolée ou en combinaison avec des anthracyclines de type épirubicine. Elle peut être modérée à sévère et a été associée à des décès. Le trastuzumab et les anthracyclines de type épirubicine ne doivent pas être associés pour l'instant, excepté dans le cadre d'un essai clinique bien contrôlé prévoyant un suivi cardiaque. Les patients ayant déjà reçu des anthracyclines courent également un risque de cardiotoxicité sous un traitement par trastuzumab, mais le risque est moindre qu'en cas d'utilisation concomitante de trastuzumab et d'anthracyclines.

La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. Le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant des périodes allant jusqu'à 7 mois après l'arrêt de son administration. Les patients ayant reçu des anthracyclines de type épirubicine après avoir arrêté le trastuzumab courent peut-être un risque plus élevé de cardiotoxicité. Les médecins doivent éviter, si possible, de prescrire une thérapie à base d'anthracycline jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si des anthracyclines de type épirubicine sont utilisés, la fonction cardiaque du patient doit faire l'objet d'un suivi attentif.

Si une décompensation cardiaque symptomatique apparaît au cours d'une thérapie par trastuzumab après un traitement par épirubicine, elle doit être traitée par les médicaments classiques de cette indication.

La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement étroite chez les patients recevant des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Les patients âgés, les enfants et les patients ayant des antécédents de cardiopathie présentent également un risque accru de cardiotoxicité.

Cependant, une cardiotoxicité peut survenir avec l'épirubicine à des doses cumulatives plus faibles, en présence ou en l'absence de facteurs de risque.

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

Il est probable que les toxicités de l'épirubicine et d'autres anthracyclines ou anthracènediones soient additives.

Toxicité hématologique. Comme les autres agents cytotoxiques, l'épirubicine peut induire une myélosuppression. Évaluer les profils hématologiques, incluant une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par épirubicine. Une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversibles et dose-dépendantes constituent les principales manifestations de la toxicité hématologique de l'épirubicine et la toxicité aiguë la plus fréquente limitative de la dose de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie sont généralement plus sévères en cas de doses élevées, avec une atteinte des valeurs minimales survenant dans la plupart des cas entre le 10^e et le 14^e jour suivant l'administration du médicament ; elles sont généralement transitoires, avec un retour à la normale des nombres de globules blancs et de neutrophiles survenant dans la plupart des cas endéans le 21^e jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent également survenir. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère incluent une fièvre, une infection, une septicémie, un choc septique, une hémorragie, une hypoxie tissulaire ou le décès.

Leucémie secondaire – Une leucémie secondaire, avec ou sans phase préleucémique, a été rapportée chez des patients traités par anthracyclines, y compris l'épirubicine. La leucémie secondaire est plus fréquente en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec des agents antinéoplasiques induisant des lésions de l'ADN, en cas de radiothérapie concomitante, en cas de traitement préalable lourd par des médicaments cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été progressivement augmentées. Ces leucémies peuvent se manifester après une période de latence d'1 à 3 ans (voir rubrique 5.1).

Toxicité gastro-intestinale – L'épirubicine est émétisante. Une mucosite/stomatite apparaissent généralement peu après l'administration du médicament et peuvent évoluer en quelques jours en des ulcérations muqueuses si elles sont sévères. Chez la plupart des patients, cet effet indésirable disparaît endéans la troisième semaine de la thérapie.

Fonction hépatique – La principale voie d'élimination de l'épirubicine est le système hépatobiliaire. Évaluer les taux sériques totaux de bilirubine, de phosphatase alcaline, d'ALT et d'AST avant et pendant le traitement par épirubicine. Les patients ayant des taux élevés de bilirubine ou d'AST peuvent présenter une clairance plus lente du médicament avec une toxicité globale accrue. Il est recommandé d'administration des doses plus faibles chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas recevoir un traitement par épirubicine (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale – Evaluer les taux sériques de créatinine avant et pendant la thérapie. Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant des taux sériques de créatinine > 5 mg/dl (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables à l'endroit d'injection – L'injection dans un petit vaisseau ou des injections répétées dans la même veine peuvent induire une phlébosclérose. Le respect des procédures d'administration recommandées permet de minimiser le risque de phlébite/thrombophlébite à l'endroit d'injection (voir rubrique 4.2).

Extravasation – L'extravasation de l'épirubicine durant l'injection intraveineuse peut produire une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (vésication, cellulite sévère) et une nécrose. Si des signes ou des symptômes d'extravasation surviennent pendant l'administration intraveineuse d'épirubicine, interrompre immédiatement la perfusion du médicament. L'effet indésirable de l'extravasation d'anthracyclines peut être prévenu ou atténué par l'utilisation immédiate d'un traitement spécifique p. ex. dexrazoxane (veuillez consulter les notices d'utilisation ad hoc). Le refroidissement de la zone pendant 24 heures peut soulager la douleur du patient. Surveiller étroitement le patient pendant la période suivant cet incident, car une nécrose peut survenir plusieurs semaines après l'extravasation. Consulter un chirurgien plasticien en vue d'une éventuelle excision.

Autres – Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des cas de thrombophlébite et d'accident thromboembolique, y compris d'embolie pulmonaire (fatale dans certains cas) ont été rapportés suite à l'utilisation d'épirubicine.

Syndrome de lyse tumorale – L'épirubicine peut induire une hyperuricémie en raison du catabolisme important des purines associé à la lyse rapide des cellules néoplasiques induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Évaluer les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine après un traitement initial. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et le traitement prophylactique par allopurinol en vue de prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles liées au syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux infections – Chez les patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie, y compris l'épirubicine, l'administration de vaccins à virus vivant ou vivant atténué peut induire des infections sévères ou fatales (voir rubrique 4.5). L'administration de vaccin vivant doit être évitée chez des patients recevant de l'épirubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais la réaction à de tels vaccins peut être diminuée.

Système reproducteur – L'épirubicine peut causer une génotoxicité. Les hommes et les femmes traités par épirubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives adéquates. Conseiller aux patients souhaitant avoir un enfant après la fin de la thérapie de solliciter une consultation génétique si cela s'avère adéquat et possible (voir rubrique 4.6).

Mises en garde et précautions supplémentaires concernant les autres voies d'administration

Voie intravésicale – L'administration d'épirubicine peut induire des symptômes de cystite chimique (tels qu'une dysurie, une polyurie, une nycturie, une strangurie, une hématurie, un inconfort vésical, une nécrose de la paroi vésicale) et une constriction vésicale. Il est nécessaire d'être particulièrement attentif aux problèmes de cathétérisme (p. ex. obstruction de l'urètre secondaire à la présence de tumeurs intra-vésicales massives).

Voie intra-artérielle – L'administration intra-artérielle d'épirubicine (embolisation artérielle transcathéter pour les thérapies locorégionales de carcinomes hépatocellulaires primaires ou de métastases hépatiques) peut causer (en plus de la toxicité systémique qualitativement similaire à celle observée après l'administration intraveineuse d'épirubicine) des effets locaux ou régionaux incluant des ulcères gastroduodénaux (probablement secondaires à un reflux des médicaments dans l'artère gastrique) ainsi qu'un rétrécissement des voies biliaires secondaire à une cholangite sclérosante médicamenteuse. Cette voie d'administration peut donner lieu à une nécrose diffuse du tissu perfusé.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient 18 mg de sodium par flacon de 5 ml, 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 flacon de 10 ml, 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 flacon de 25 ml, 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 266 mg de sodium par flacon de 75 ml, ce qui équivaut à 13,3 % 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 flacon de 100 ml, 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

L'épirubicine s'utilise principalement en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. Une toxicité additive peut survenir, en particulier concernant les effets médullaires/hématologiques et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'épirubicine en chimiothérapie combinée avec d'autres médicaments potentiellement cardiotoxiques (par exemple, le 5-fluorouracile, la cyclophosphamide, les taxanes, le cisplatine), ou une radiothérapie concomitante (ou antérieure) de la région médiastinale, ainsi que l'utilisation concomitante d'autres composés cardioactifs (p. ex. antagonistes du calcium) nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

L'épirubicine est largement métabolisée par le foie. Des modifications de la fonction hépatique secondaires aux thérapies concomitantes peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité de l'épirubicine (voir rubrique 4.4).

Ne pas administrer les anthracyclines, y compris l'épirubicine, en association avec d'autres agents cardiotoxiques sauf en cas de surveillance étroite de la fonction cardiaque du patient. Les patients recevant des anthracyclines après avoir arrêté le traitement par d'autres agents cardiotoxiques, en

particulier ceux ayant une longue demi-vie tels que le trastuzumab, peuvent également présenter un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie du trastuzumab est variable et il peut persister pendant jusqu'à 7 mois dans la circulation. Si possible, les médecins doivent donc éviter de prescrire une thérapie à base d'anthracyclines pendant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement par trastuzumab. Si l'on utilise des anthracyclines avant la fin de cette période, il est recommandé de surveiller attentivement la fonction cardiaque.

Eviter la vaccination avec un vaccin vivant chez les patients recevant de l'épirubicine. Des vaccins à virus tué ou inactivé peuvent être administrés ; néanmoins, la réponse à ces vaccins peut être réduite.

L'administration de 400 mg de cimétidine deux fois par jour avant le traitement par 100 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine toutes les 3 semaines a induit une augmentation de 50 % de l'ASC de l'épirubicine et de 41 % de l'ASC de l'épirubicinol ($p < 0,05$ pour ce dernier). L'ASC de l'aglycone 7-désoxy-doxorubicinol et la circulation sanguine hépatique ne diminuaient pas et ces résultats ne peuvent donc pas s'expliquer par une réduction de l'activité du cytochrome P-450. Arrêter l'administration de cimétidine pendant le traitement par épirubicine.

Lorsqu'on l'administre avant l'épirubicine, le paclitaxel peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques de l'épirubicine sous forme inchangée et de ses métabolites, qui ne sont néanmoins ni toxiques ni actifs. Au cours d'une étude, la toxicité hématologique était plus importante lorsqu'on administrait le paclitaxel avant l'épirubicine que dans le cas contraire. L'administration concomitante de paclitaxel ou de docétaxel ne modifiait pas la pharmacocinétique de l'épirubicine lorsqu'on administrait l'épirubicine avant le taxane. Cette association peut être utilisée en cas d'une administration décalée des deux agents. Les perfusions d'épirubicine et de paclitaxel doivent s'effectuer en respectant un intervalle de minimum 24 heures entre les 2 agents.

Le dexvérapamil peut modifier la pharmacocinétique de l'épirubicine et en augmenter éventuellement les effets de dépression médullaire.

Une étude a révélé que le docétaxel peut augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites de l'épirubicine lorsqu'on l'administre juste après l'épirubicine.

La quinine peut accélérer la distribution initiale de l'épirubicine du sang vers les tissus et peut avoir un effet sur la distribution de l'épirubicine dans les globules rouges.

L'administration concomitante d'interféron $\alpha 2b$ peut induire une réduction de la demi-vie d'élimination terminale et de la clairance totale de l'épirubicine.

Il est nécessaire de garder à l'esprit la possibilité d'une perturbation marquée de l'hématopoïèse en cas de traitement (préalable) par des médicaments ayant un effet sur la moelle osseuse (c.-à-d. agents cytostatiques, sulfamide, chloramphénicol, diphénylhydantoïne, dérivés de l'amidopyrine, agents antirétroviraux).

Une aggravation de la myélodépresseion peut se produire chez les patients traités concomitant par une anthracycline et la dexrazoxane.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'épirubicine chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le chlorhydrate d'épirubicine 2 mg/ml ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'épirubicine.

Éviter l'utilisation d'épirubicine pendant le 1er trimestre. Les données humaines disponibles n'établissent pas la présence ou l'absence d'anomalies congénitales majeures et de fausses couches liées à l'utilisation d'épirubicine au cours des 2e et 3e trimestres.

Des cas sporadiques d'hypokinésie ventriculaire transitoire fœtale et/ou néonatale, d'élévation transitoire des enzymes cardiaques et de mort fœtale suite à une suspicion de cardiotoxicité induite par les anthracyclines suite à une exposition in utero à l'épirubicine au cours des 2ème et/ou 3ème trimestres ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Surveiller le fœtus et/ou le nouveau-né pour la cardiotoxicité et effectuer des tests conformes aux normes de soins.

Allaitement

On ne sait pas si l'épirubicine est excrétée dans le lait maternel. Etant donné que de nombreux médicaments, y compris d'autres anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables sévères chez les nourrissons allaités, il faut conseiller aux femmes qui allaitent de ne pas allaiter pendant le traitement par l'épirubicine et pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

Fertilité

L'épirubicine pourrait induire des lésions chromosomiques au niveau des spermatozoïdes humains. Les hommes recevant un traitement par épirubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et si cela s'avère adéquat et possible, solliciter un avis médical concernant la conservation de sperme, vu la possibilité d'infertilité irréversible causée par la thérapie.

L'épirubicine peut causer une aménorrhée ou une ménopause précoce chez les femmes pré-ménopausées.

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

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant le traitement et d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins 6,5 mois après la dernière dose.

Il doit être conseillé aux hommes sous traitement par épirubicine d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins 3,5 mois après la dernière dose.

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 systématiquement étudiés.

Cependant, l'épirubicine peut induire des épisodes de nausées et de vomissements pouvant altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par épirubicine selon 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 être estimée sur la base des données disponibles).

Plus de 10 % des patients traités doivent s'attendre à développer des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont une myélosuppression, des effets indésirables gastro-intestinaux, une anorexie, une alopecie et une infection.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection, conjonctivite
	Peu fréquent	Sepsis*, pneumonie*
	Fréquence indéterminée	Choc septique, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Leucémie lymphoïde aiguë, leucémie myéloïde aiguë ^c
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Myélosuppression (leucopénie, granulocytopénie et neutropénie, anémie, thrombocytopénie et neutropénie fébrile)
	Fréquence indéterminée	Hémorragie et hypoxie tissulaire secondaires à la myélosuppression.
Affections du système immunitaire	Rare	Anaphylaxie* ^{d#} .
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie déshydratation*
	Rare	Hyperuricémie* (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Rare	Étourdissements
	Fréquence indéterminée	Neuropathie périphérique ^e , céphalées

Affections oculaires	Très fréquent	Kératite
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive, (dyspnée, œdème, hépatomégalie, ascite, œdème pulmonaire, épanchement pleural, bruit de galop), tachycardie ventriculaire, bradycardie, bloc AV, bloc de branche.
	Rare	Cardiotoxicité (p. ex. anomalies de l'ECG, arythmies, cardiomyopathie).
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées vasomotrices, phlébite*
	Fréquent	Hémorragie*, rougeur*
	Peu fréquent	Embolie*, Embolie artérielle*, thrombophlébite
	Fréquence indéterminée	Choc*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Embolie pulmonaire*f
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées et vomissements ^g , stomatite, mucosite ^h , diarrhée ⁱ
	Fréquent	Douleur gastro-intestinale*, érosion gastro-intestinale*, ulcère gastro-intestinal*
	Peu fréquent	Hémorragie gastrointestinale*
	Fréquence indéterminée	Gêne abdominale, érosion de la muqueuse buccale, ulcération buccale, douleur buccale, sensation de brûlure au niveau de la muqueuse, hémorragie buccale et pigmentation buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie ^j , toxicité cutanée
	Fréquent	Rash/Prurit, pigmentation unguéale*, affection cutanée, hyperpigmentation de la peau*
	Peu fréquent	Urticaire*, érythème*
	Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité*
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Chromaturie* ^k
	Fréquence indéterminée	Protéinurie ^l
Affections des organes de	Très fréquent	Aménorrhée

reproduction et du sein		
	Rare	Azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise, pyrexie*
	Fréquent	Érythème à l'endroit de la perfusion, frissons*
	Peu fréquent	Asthénie
	Rare	Hyperpyrexie
	Fréquence indéterminée	Douleur locale, nécrose tissulaire, phlébosclérose ^m
Investigations	Très fréquent	Transaminases anormales
	Fréquent	Fraction d'éjection diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Une cystite chimique* [#] (parfois hémorragique)
	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel de rayonnement)*

* Effets indésirables identifiés après la mise sur le marché.

[#] Après administration intravésicale (voir rubrique 4.4).

^a peut survenir à la suite d'une myélosuppression

^b par ex. lésions tissulaires sévères

^c avec ou sans phase pré-leucémique, chez les patients traités par épirubicine en association avec des antinéoplasiques endommageant l'ADN. Ces leucémies ont une latence courte (1 à 3 ans).

^d Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec ou sans choc, y compris éruption cutanée, prurit, fièvre et frissons

^e à fortes doses

^f dans des cas isolés avec issue fatale

^g surviennent souvent dans les 24 premières heures (chez presque tous les patients)

^h peut survenir 5 à 10 jours après le début du traitement

ⁱ qui peut entraîner une déshydratation

^j dans 60 à 90 % des cas traités. Cela implique une mauvaise croissance de la barbe chez les hommes. L'alopecie est dose-dépendante et dans la plupart des cas réversible.

^k coloration rouge des urines pendant 1 à 2 jours après administration

^l chez les patients qui ont été traités avec une dose élevée

^m après injection paraveineuse accidentelle

Administration intravésicale :

Etant donné que seulement une faible quantité de substance active est réabsorbée après une instillation intravésicale, les effets indésirables médicamenteux systémiques sévères ainsi que les réactions allergiques sont rares. Des réactions locales telles qu'une sensation de brûlure et une miction fréquente (pollakiurie) sont fréquemment rapportées. Des cystites bactériennes ou chimiques ont été occasionnellement rapportées (voir rubrique 4.4). La plupart de ces EI sont réversibles.

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 - www.afmps.be - 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 en épirubicine peut conduire à une myélosuppression grave (particulièrement une leucopénie et thrombocytopénie), des effets toxiques gastro-intestinaux (principalement sous la forme d'une mucosite) et des complications cardiaques aiguës. Pendant cette période, il est nécessaire d'effectuer une transfusion sanguine et d'isoler le patient dans une chambre stérile. Une insuffisance cardiaque latente a été observée avec les anthracyclines plusieurs mois à quelques années après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Surveiller attentivement les patients. En cas de survenue de signes d'insuffisance cardiaque, traiter les patients selon les directives conventionnelles.

Traitement

Symptomatique. La dialyse ne permet pas d'éliminer l'épirubicine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anthracyclines et substances apparentées.

Code ATC : L01DB03

Le mécanisme d'action de l'épirubicine dépend de sa capacité à former des complexes avec l'ADN. Des études expérimentales réalisées sur des cultures cellulaires ont montré que l'épirubicine pénètre rapidement dans la cellule et se retrouve dans le noyau, où elle inhibe la synthèse de l'acide nucléique et la mitose. L'activité de l'épirubicine a été établie sur de nombreuses tumeurs expérimentales, notamment les leucémies L1210 et P388, le sarcome SA 180 (forme solide et ascitique), le mélanome B16, le carcinome du sein, le carcinome pulmonaire de Lewis et le carcinome du côlon 38 ; de plus, un effet a aussi été démontré sur des tumeurs humaines transplantées chez des souris athymiques nude (mélanome et carcinome du sein, du poulmon, de la prostate et de l'ovaire).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients présentant une fonction rénale et hépatique normale, la concentration plasmatique de chlorhydrate d'épirubicine chute après injection intraveineuse d'une dose de 60-150 mg/m² selon une voie tri-exponentielle, avec une première phase très rapide et une phase tardive lente ; la demi-vie est d'environ 40 heures. Ces doses sont incluses dans les limites de la linéarité pharmacocinétique aussi bien pour les valeurs de clairance plasmatique que pour le métabolisme. Des études de distribution réalisées sur des rats ont montré que l'épirubicine ne passe pas la barrière hémato-méningée. Les valeurs de clairance plasmatique élevées de l'épirubicine (0,9 l/minute) et les méthodes d'élimination lente indiquent un grand volume de distribution.

Biotransformation

Les métabolites les plus importants qui ont été identifiés sont l'épirubicinol (13-OH épirubicine), les glucuronides de l'épirubicine et de l'épirubicinol. La 4'-O-glucuronidation distingue l'épirubicine de la doxorubicine et explique peut-être l'élimination plus rapide et la moindre toxicité de l'épirubicine. Les concentrations plasmatiques du métabolite le plus important, l'épirubicine, restent constamment inférieures à celles du produit intact et elles leur sont pratiquement parallèles.

Elimination

Environ 9-10 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine en 48 heures. L'épirubicine est principalement excrétée par le foie ; environ 40 % de la dose administrée sont récupérés dans la bile en 72 heures. Un trouble de la fonction hépatique entraîne une élévation des concentrations plasmatiques et nécessite une réduction de la dose.

5.3. Données de sécurité précliniques

Après administration répétée d'épirubicine, les organes cibles, chez le rat, le lapin et le chien, ont été le système hémolympopoïétique, le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie et les organes reproducteurs. L'épirubicine a aussi été cardiotoxique chez le rat, le lapin et le chien.

L'épirubicine, comme les autres anthracyclines, est mutagène, génotoxique, embryotoxique et carcinogène chez le rat.

Des études périnatales et post-natales sur le rat montrent que l'épirubicine a des effets indésirables sur la descendance aux doses cliniques. On ne sait pas si l'épirubicine est excrétée dans le lait maternel.

Aucune malformation n'a été observée chez le rat ni le lapin mais, comme les autres anthracyclines et médicaments cytotoxiques, l'épirubicine doit être considérée comme étant potentiellement tératogène.

Les études menées sur l'animal indiquent que l'épirubicine présente un coefficient thérapeutique plus favorable et une toxicité systémique et cardiaque plus faible que la doxorubicine.

Une étude de tolérance locale réalisée chez le rat et la souris a montré que l'extravasation de l'épirubicine provoque une nécrose tissulaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Tout contact prolongé avec des solutions alcalines doit être évité car il peut provoquer une hydrolyse. Epirubicine Teva 2 mg/ml ne doit pas être mélangé à de l'héparine, en raison du risque de précipitation.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux qui sont mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Epirubicine Teva 2 mg/ml peut être dilué avec une solution de NaCl à 0,9 % ou de glucose à 5 % et être administré par voie intraveineuse. Pour l'administration intravésicale, le produit doit être dilué avec une solution de NaCl à 0,9 % ou de l'eau stérile.

La stabilité chimique et physique est comme suit :

Sachet (non-PVC) Viaflo	Réfrigérateur 2 - 8 °C	Température ambiante 15 - 25 °C, lumière
0.9% NaCl injectable	28 jours	14 jours
5% glucose injectable	28 jours	28 jours
Seringue polypropylène	Réfrigérateur 2 - 8 °C	Température ambiante 15 - 25 °C, lumière
0.9% NaCl injectable	28 jours	14 jours
De l'eau stérile injectable	28 jours	7 jours
Non dilué	28 jours	14 jours

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 - 8°C).

À conserver et transporter réfrigéré (2 - 8°C).
Ne pas congeler.

Les conditions de conservation du médicament dilué et les conditions de conservation après ouverture sont présentées à la rubrique 6.3.

La conservation de la solution injectable en conditions réfrigérées peut entraîner la formation d'un produit gélifié. Ce produit gélifié se transformera à nouveau en une solution légèrement visqueuse à fluide après deux à quatre heures maximum à température ambiante contrôlée (15-25°C).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Epirubicine Teva 2 mg/ml se présente en flacons en verre de type I incolores dotés d'un capuchon en caoutchouc de bromobutyle, fermeture et bouchon en aluminium, contenant respectivement 5 ml, 10 ml, 25 ml, 75 ml et 100 ml de solution injectable ou pour perfusion.

Chaque carton contient un seul flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

La préparation d'une solution pour perfusion doit être effectuée par un personnel spécialisé, dans des conditions aseptiques.

La préparation de la solution pour perfusion doit être effectuée dans une zone aseptique réservée à cet usage.

Les personnes qui manipulent Epirubicine Teva 2 mg/ml doivent porter des gants de protection, des lunettes de sécurité et un masque.

Epirubicine Teva 2 mg/ml peut être dilué dans une solution de NaCl à 0,9 % ou de glucose à 5 % et être administré par voie intraveineuse. La solution doit être préparée immédiatement avant emploi. Pour l'administration intravésicale, le produit doit être dilué avec une solution de NaCl à 0,9 % ou de l'eau stérile. La concentration de la dilution doit être de 0,6-1,6 mg/ml.

Epirubicine Teva 2 mg/ml ne contient pas de conservateurs et n'est donc adapté qu'à un usage unique. Après usage, le résidu inutilisé doit être détruit conformément aux réglementations concernant les agents cytostatiques. Voir aussi « Élimination ».

Le médicament renversé ou ayant fui peut être inactivé avec une solution d'hypochlorite de sodium à 1 % ou simplement avec un agent tampon à base de phosphate (pH > 8), jusqu'à ce que la solution soit décolorée. Tous les matériaux de nettoyage doivent être éliminés comme indiqué à la rubrique « Élimination ».

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les agents cytostatiques.

Les excréta et les vomissements doivent être nettoyés avec soin.

Tout flacon endommagé doit être traité avec les mêmes précautions et doit être considéré comme un déchet contaminé. Les déchets contaminés doivent être conservés dans des poubelles portant le marquage approprié. Voir à la rubrique « Élimination ».

Élimination

Tout produit non utilisé, tout matériel utilisé pour la préparation et l'administration ou étant entré en contact avec le chlorhydrate d'épirubicine, doit être détruit conformément aux exigences locales.

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

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

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

BE:

Flacon de 10 mg/5 ml: BE333916

Flacon de 20 mg/10 ml: BE333925

Flacon de 50 mg/25 ml: BE333934

Flacon de 150 mg/75 ml: BE333943

Flacon de 200 mg/100 ml: BE333952

LU :

Epirubicine Teva 2 mg/ml solution injectable ou pour perfusion : 2009050034

Flacon de 10 mg/5 ml: 0516719

Flacon de 20 mg/10 ml: 0516722

Flacon de 50 mg/25 ml: 0516736

Flacon de 150 mg/75 ml: 0516753

Flacon de 200 mg/100 ml: 0516767

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

Date de première autorisation: 19/02/2009

Date de renouvellement de l'autorisation: 19/11/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP: 05/2026.

Date d'approbation AFMPS : 05/2026.