

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epirubicin Eugia 2 mg/ml solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution injectable contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Un flacon de 25 ml de Epirubicin Eugia 2 mg/ml solution injectable contient 50 mg de chlorhydrate d'épirubicine, équivalent à 46,75 mg d'épirubicine.

Un flacon de 50 ml de Epirubicin Eugia 2 mg/ml solution injectable contient 100 mg de chlorhydrate d'épirubicine, équivalent à 93,5 mg d'épirubicine.

Un flacon de 100 ml de Epirubicin Eugia 2 mg/ml solution injectable contient 200 mg de chlorhydrate d'épirubicine, équivalent à 187 mg d'épirubicine.

Excipient à effet notoire : contient du sodium 3,54 mg/ml (0,154 mmol). (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide de couleur rouge.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

L'épirubicine est utilisée dans le traitement d'une série d'affections néoplasiques, incluant :

- Carcinome mammaire
- Cancer ovarien avancé
- Cancer gastrique
- Cancer pulmonaire à petites cellules

Administrée par voie intravésicale, l'épirubicine s'est avérée bénéfique dans le traitement :

- du carcinome vésical papillaire de type transitionnel
- du carcinome vésical in situ
- prophylactique des récurrences du carcinome vésical superficiel, après une résection transurétrale.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le chlorhydrate d'épirubicine est administré par injection intraveineuse ou par un cathéter intravésical. La voie d'administration intra-vésicale est bénéfique dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie ainsi que dans la prophylaxie de la rechute des tumeurs superficielles de la vessie après une résection transurétrale complète. L'épirubicine n'est pas active par voie orale et ne doit pas être administrée par voie intramusculaire ou intrathécale.

#### Administration intraveineuse :

La dose totale de chlorhydrate d'épirubicine par cycle peut varier en fonction de son utilisation dans le cadre d'un traitement (en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques) et selon l'indication.

Il est recommandé d'administrer le médicament à l'aide d'un système de perfusion intraveineuse (en utilisant une solution saline à 0,9 % ou une solution de glucose à 5 %), après avoir vérifié que l'aiguille est bien insérée dans la veine. Afin de minimiser le risque de thrombose ou d'extravasation du médicament, les durées habituelles de perfusion sont comprises entre 3 et 20 minutes, en fonction de la dose et du volume de la solution à perfuser.

Ajustement de la dose : l'injection en bolus n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation, qui peut survenir en raison de l'aspiration de l'aiguille (voir section 4.4), même en présence d'un retour sanguin adéquat.

- *Dose conventionnelle*

Quand Epirubicin Eugia est administré en monothérapie, la dose initiale recommandée par cycle chez l'adulte est de 60 à 90 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres agents dans le traitement des patientes atteintes d'un carcinome mammaire avec atteinte des ganglions axillaires, la dose initiale recommandée pour le chlorhydrate d'épirubicine est de 100 à 120 mg/m<sup>2</sup>. La dose initiale totale par cycle peut être administrée en une seule fois ou répartie sur 2 ou 3 jours consécutifs. Si la récupération de la toxicité induite par le médicament est normale (en particulier la myélosuppression et la stomatite), chaque cycle de traitement peut être répété toutes les 3 à 4 semaines. Lorsque le chlorhydrate d'épirubicine est administré en association avec d'autres agents cytotoxiques susceptibles de provoquer un chevauchement de toxicité, la dose doit être réduite à chaque cycle.

- *Doses élevées*

À fortes doses, Epirubicin Eugia peut être utilisée pour le traitement du cancer du sein et du poumon. En monothérapie, la dose initiale recommandée de chlorhydrate d'épirubicine chez l'adulte (jusqu'à 135 mg/m<sup>2</sup>) doit être administrée le jour 1 ou en doses fractionnées les jours 1, 2 et 3 toutes les 3 à 4 semaines. En cas de traitement combiné, la dose initiale recommandée (jusqu'à 120 mg/m<sup>2</sup>) doit être administrée le jour 1 toutes les 3 ou 4 semaines.

À doses élevées, Epirubicin Eugia peut être utilisé comme agent unique dans le cancer du poumon conformément les directives suivantes :

- Cancer du poumon à petites cellules (non traité auparavant) : 120 mg/m<sup>2</sup> le jour 1, toutes les 3 semaines.

## **Ajustement de la dose**

### Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine : 1,2-3 mg/100 ml ou AST entre 2 et 4 fois la limite supérieure de la normale) nécessitent une réduction de dose de 50 %, tandis que les patients présentant une insuffisance hépatique significative (bilirubine > 3 mg/100 ml ou AST > 4 fois la limite supérieure de la normale) nécessitent une réduction de dose de 75 %.

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par l'épirubicine (voir section 4.3).

### Insuffisance rénale

Compte tenu de la faible quantité d'Epirubicin Eugia excrétée par voie rénale, une insuffisance rénale modérée ne semble pas nécessiter une réduction de la dose. Bien que les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale soient limitées, il est recommandé de réduire les doses initiales chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 5 mg/100 ml).

### Population pédiatrique

Il n'existe pas de données sur l'efficacité et la sécurité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### Population âgée

Les doses initiales et les schémas posologiques standard ont été utilisés pour les patients âgés.

### Autres populations particulières

Des doses plus faibles (60-75 mg/m<sup>2</sup> pour le traitement conventionnel et 105-120 mg/m<sup>2</sup> pour les schémas à haute dose) ou des intervalles de temps plus longs entre les cycles sont recommandés pour les patients présentant une insuffisance fonctionnelle de la moelle osseuse due à une chimiothérapie ou à une radiothérapie antérieure ou en cas d'infiltration néoplasique de la moelle osseuse (voir rubrique 4.4).

### **Administration intra-vésicale :**

La solution de chlorhydrate d'épirubicine doit être instillée à l'aide d'un cathéter et laissée en place pendant une heure, après quoi le patient est invité à vider sa vessie. Pendant l'instillation, le patient doit être tourné pour assurer un meilleur contact de la solution avec la muqueuse vésicale du bassin. Pour éviter une dilution indésirable avec l'urine, le patient ne doit pas ingérer de liquide dans les 12 heures précédant l'instillation.

Pour le traitement des tumeurs superficielles de la vessie, la posologie est la suivante :

- Instillation unique : Une instillation unique de 80 à 100 mg est recommandée immédiatement après la résection transurétrale.
- Thérapie de 4 à 8 semaines suivie d'une instillation mensuelle : une thérapie de 8 instillations hebdomadaires de 50 mg (dans 25-50 ml de solution saline) est recommandée à partir de 2 à 7 jours après la résection transurétrale. En cas de toxicité locale (cystite chimique), une réduction de la dose à 30 mg est recommandée.  
Quatre instillations hebdomadaires de 50 mg peuvent également être administrées, suivies de 11 instillations mensuelles de la même dose.

L'administration intravésicale d'épirubicine n'est pas recommandée dans le traitement des tumeurs invasives ayant pénétré la couche musculaire de la paroi vésicale.

### **4.3 Contre-indications**

Epirubicin Eugia est contre-indiqué en cas de :

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

#### *Voie intraveineuse :*

- Myéлоdépression persistante
- Myéлоdépression marquée induite par un traitement préalable par d'autres agents anti-néoplasiques ou par radiothérapie.
- Traitements antérieurs par des doses cumulatives maximales d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines (p. ex. la doxorubicine ou la daunorubicine) et des anthracènediones (voir rubrique 4.4.)
- Anamnèse actuelle ou passée d'affections cardiaques
  - insuffisance cardiaque de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA)
  - infarctus myocardique aigu et antécédent d'infarctus myocardique avec insuffisance

- cardiaque résiduelle des classes NYHA III ou IV,
- cardiopathie inflammatoire aiguë,
- arythmie entraînant des conséquences hémodynamiques sévères.
- Angor instable,
- Cardiomyopathie,
- Infections systémiques aiguës,
- Insuffisance hépatique sévère.

L'administration intravésicale d'Epirubicin Eugia est contre-indiquée en cas de :

- Infections des voies urinaires
- Hématurie
- Tumeurs invasives pénétrant dans la vessie
- Problèmes de sondage
- Inflammation vésicale

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

Généralités : Epirubicin Eugia ne sera administré que sous la supervision d'un médecin qualifié ayant l'expérience de l'utilisation des traitements cytotoxiques. Les moyens diagnostiques et thérapeutiques pour la prise en charge du traitement et des complications possibles dues à la dépression médullaire - en particulier après un traitement par des doses plus élevées d'épirubicine – doivent être facilement accessibles.

Avant d'entamer un traitement par épirubicine, les patients doivent s'être rétablis de toxicités aiguës (p. ex. mucosite ou stomatite sévère, neutropénie, thrombocytopenie et infections généralisées) induites par un traitement cytotoxique antérieur.

Bien que le traitement par des doses élevées d'épirubicine (p. ex.,  $\geq 90$  mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines) provoque des effets indésirables généralement similaires à ceux observés aux doses standards (< 90 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines), la sévérité des neutropénies et des stomatites/mucosites peut être accrue. Le traitement par des doses élevées d'épirubicine nécessite donc une vigilance particulière, afin de détecter tout signe de complications cliniques éventuelles d'une myélodépression marquée.

Fonction cardiaque : Les traitements par anthracyclines sont associés à un risque de cardiotoxicité, laquelle peut se manifester par des événements précoces (c.-à-d. aigus) ou tardifs (c.-à-d. retardés).

Événements 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), notamment des modifications non spécifiques des ondes ST-T. Les tachyarythmies, y compris des contractions ventriculaires prématurées, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie, ainsi que des blocs de branche et des blocs auriculo-ventriculaires, ont également été rapportés. Ces symptômes ne sont habituellement pas annonciateurs d'une cardiotoxicité à apparition tardive ; ils sont rarement cliniquement significatifs et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement par épirubicine.

Événements tardifs (c.-à-d. retardés) : une cardiotoxicité tardive se manifeste généralement à un stade avancé du traitement par l'épirubicine, ou dans les 2 à 3 mois qui suivent son arrêt ; toutefois, des événements plus tardifs encore (survenant plusieurs mois ou années après la fin du traitement) ont également été signalés. La cardiotoxicité tardive se manifeste par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou par des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et bruit de galop. L'ICC menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines, et est l'effet toxique qui limite la dose cumulative du médicament. Une insuffisance cardiaque peut apparaître plusieurs

semaines après l'arrêt du traitement par l'épirubicine et peut ne pas répondre à un traitement médical spécifique.

Lorsqu'on établit la dose cumulative maximale d'épirubicine, il faut prêter attention à tout traitement concomitant à base de médicaments potentiellement cardiotoxiques. On ne dépassera une dose cumulative de 900 mg/m<sup>2</sup> qu'avec une extrême prudence, tant avec des doses conventionnelles d'épirubicine qu'avec des doses élevées. Au-dessus de ce seuil, le risque d'insuffisance cardiaque congestive irréversible augmente fortement (voir rubrique 5.1). Un ECG est recommandé avant et après chaque cycle de traitement. Des modifications du tracé ECG, comme un aplatissement ou une inversion des ondes T, une dépression du segment ST, ou l'apparition d'arythmies, généralement transitoires et réversibles, ne doivent pas nécessairement être considérées comme des indications d'arrêter le traitement.

Il convient d'évaluer la fonction cardiaque avant de soumettre les patients à un traitement par l'épirubicine, et les patients doivent être surveillés tout au long du traitement afin de réduire au minimum le risque d'insuffisance cardiaque sévère.

La cardiomyopathie induite par les anthracyclines est associée à une réduction persistante du voltage du QRS, une prolongation de l'intervalle systolique au-delà des limites normales (PEP/LVET) et une réduction de la fraction d'éjection. Le monitoring cardiaque des patients traités par épirubicine est extrêmement important et il est recommandé d'évaluer la fonction cardiaque par des techniques non invasives. Des modifications de l'ECG peuvent indiquer une cardiomyopathie induite par les anthracyclines, mais l'ECG n'est pas une méthode suffisamment sensible ou spécifique pour suivre la cardiotoxicité liée aux anthracyclines.

Une insuffisance cardiaque (New York Heart Association [NYHA] classe II à IV) a été constatée chez des patients traités par trastuzumab, seul 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 antérieurement reçu des anthracyclines courent également un risque de cardiotoxicité sous un traitement par trastuzumab, mais ce risque est moindre qu'en cas d'utilisation concomitante de trastuzumab et d'anthracyclines.

La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. La substance peut persister jusqu'à 7 mois dans la circulation. Par conséquent, les médecins doivent éviter, dans la mesure du possible, les traitements à base d'anthracycline jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si cela n'est pas possible, la fonction cardiaque du patient doit être surveillée attentivement.

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.

Le risque d'insuffisance cardiaque sévère peut être réduit grâce à un suivi régulier de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au cours du traitement, avec un arrêt rapide de l'épirubicine dès les premiers signes d'altération de la fonction. La méthode de choix pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque est l'évaluation de la FEVG mesurée par angiographie radio-isotopique multiplane (MUGA) ou échocardiographie (ECHO). Une évaluation cardiaque initiale au moyen d'un ECG et d'un MUGA ou d'une ECHO est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque pour une toxicité cardiaque accrue. Il faudra pratiquer des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO, en particulier avec des doses cumulatives plus élevées d'anthracyclines. La technique utilisée pour l'évaluation devra être identique pendant tout le suivi. Chez les patients présentant des facteurs de risque, en particulier avant l'utilisation d'anthracyclines ou d'anthracènediones, le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement rigoureux.

Compte tenu du risque de cardiomyopathie, la dose cumulative de 900 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine ne sera dépassée qu'avec une extrême prudence.

Les facteurs de risque d'une toxicité cardiaque incluent une affection cardiovasculaire évolutive ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante dans la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou par des anthracènediones et l'utilisation concomitante d'autres médicaments capables d'inhiber la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques (p. ex. trastuzumab) (voir rubrique 4.5) entraînant un risque accru chez les personnes âgées.

La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement rigoureuse chez les patients recevant des doses cumulatives élevées ou présentant des facteurs de risque. Néanmoins, l'épirubicine peut induire une cardiotoxicité à des doses cumulatives peu élevées (<900 mg/m<sup>2</sup>), indépendamment de la présence de facteurs de risque cardiaque. Il est probable que la toxicité de l'épirubicine et d'autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive. En cas d'insuffisance cardiaque, le traitement par épirubicine doit être arrêté.

*Systeme reproducteur* : l'épirubicine peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, compte tenu du risque d'infertilité dû au traitement par l'épirubicine, il est recommandé aux hommes traités par l'épirubicine d'utiliser une méthode contraceptive efficace et, si nécessaire, de prendre des conseils en matière de conservation du sperme avant le traitement, si ce service est disponible.

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement par l'épirubicine. Les hommes et les femmes recevant ce médicament doivent utiliser une méthode contraceptive efficace. Si nécessaire, les patients qui souhaitent concevoir des enfants après la fin du traitement doivent être invités à solliciter une consultation génétique, si ce service est disponible (voir rubrique 4.6).

*Effets au site d'injection* : Une injection dans de petits vaisseaux ou des injections répétées dans la même veine peuvent induire une phlébosclérose. Le respect des procédures d'administration recommandées permet de réduire au minimum le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection (voir rubrique 4.2).

*Extravasation* : Une extravasation d'épirubicine lors d'une injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (vésication, cellulite sévère) et une nécrose. Si des signes ou symptômes d'extravasation apparaissent pendant l'administration intraveineuse d'épirubicine, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. L'effet indésirable de l'extravasation d'anthracyclines peut être prévenu ou réduit par l'utilisation immédiate d'un traitement spécifique, p. ex. dexrazoxane (veuillez consulter les notices d'utilisation correspondantes). Les douleurs du patient peuvent être soulagées en refroidissant la région et en la maintenant fraîche, ainsi que par l'utilisation d'acide hyaluronique et de DMSO. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la période suivant la perfusion, car une nécrose peut apparaître plusieurs semaines après l'extravasation. Si nécessaire, un chirurgien esthétique sera consulté afin d'envisager une éventuelle excision.

*Toxicité hématologique* : Comme d'autres agents cytotoxiques, l'épirubicine peut provoquer une myélodépression. La numération des globules rouges, des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes sera soigneusement surveillée, à la fois avant et pendant chaque cycle de traitement par l'épirubicine. La toxicité hématologique de l'épirubicine se manifeste principalement par une granulocytopenie (neutropénie) et/ou une leucopénie dose-dépendante et réversible ; il s'agit de l'effet toxique aigu le plus fréquent qui limite la dose du médicament. Les leucopénies et neutropénies sont généralement plus sévères avec des schémas à doses élevées, le nadir étant habituellement atteint 10 à 14 jours après l'administration du médicament ; ces symptômes sont généralement transitoires : le nombre de globules blancs/polynucléaires neutrophiles se normalise dans la plupart des cas en 21 jours maximum. Une thrombocytopénie (<100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>) et une anémie peuvent également survenir. Les effets cliniques d'une myélosuppression sévère incluent : fièvre, infection, état septique/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès.

Leucémie secondaire : une leucémie secondaire, avec ou sans phase pré-leucémique, a été rapportée chez des patients traités par anthracyclines, y compris par l'épirubicine. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque ces médicaments sont administrés en association avec des agents antinéoplasiques induisant des lésions de l'ADN, en association avec une radiothérapie, après un prétraitement énergique par des médicaments cytotoxiques ou encore après une augmentation des doses d'anthracyclines. Ces leucémies peuvent présenter une période de latence de 1 à 3 ans (voir rubrique 5.1).

Syndrome de lyse tumorale : Comme tout autre agent cytotoxique, l'épirubicine peut induire une hyperuricémie sous l'effet du catabolisme important de la purine accompagnant la lyse rapide des cellules néoplasiques induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Dès lors, il faudra évaluer les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine après le traitement initial, afin que ce phénomène puisse être repéré et géré correctement. L'hydratation, l'alcalinisation des urines et la prophylaxie par allopurinol, pour prévenir l'hyperuricémie, peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux infections : L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués à des patients immunodéprimés suite à la prise d'agents chimiothérapeutiques, y compris l'épirubicine, peut provoquer des infections graves ou fatales (voir rubrique 4.5). Toute vaccination par un vaccin vivant doit être évitée chez les patients traités par épirubicine. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; mais la réaction à de tels vaccins peut être réduite.

Système gastro-intestinal : L'épirubicine est émétisante. Les mucosites/stomatites apparaissent généralement peu après l'administration du médicament ; les formes sévères peuvent évoluer en ulcérations des muqueuses en l'espace de quelques jours. Chez la plupart des patients, cet effet indésirable disparaît au plus tard à la troisième semaine du traitement.

Fonction hépatique : l'épirubicine est principalement éliminée par le foie. Avant de commencer le traitement par épirubicine, et si possible durant le traitement, il faudra évaluer la fonction hépatique (AST, SGPT, phosphatases alcalines, bilirubine sérique totale). Les patients dont la fonction hépatique est réduite peuvent présenter une clairance plus lente de l'épirubicine, associée à une augmentation de la toxicité globale. Il est recommandé de réduire la dose chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas recevoir d'épirubicine (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale : les taux sériques de créatinine doivent être vérifiés régulièrement avant et pendant le traitement. Une réduction de la dose est proposée chez les patients ayant une élévation de la créatinine sérique (>5 mg/dl) (voir rubrique 4.2).

Autres : Comme avec d'autres agents cytotoxiques, une thrombophlébite et des événements thromboemboliques, y compris une embolie pulmonaire (dans certains cas fatale), ont été rapportés pendant des traitements par l'épirubicine.

L'épirubicine peut colorer l'urine en rouge pendant un ou deux jours après l'administration.

#### Mises en gardes supplémentaires et précautions s'appliquant aux autres voies d'administration

Voie intravésicale : L'administration de l'épirubicine peut provoquer des symptômes de cystite chimique (p. ex. dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, gêne vésicale, nécrose de la paroi vésicale) et constriction vésicale. Une attention particulière doit être portée aux problèmes de sondage (p. ex. obstruction urétérale due à des tumeurs intravésicales massives).

*Voie intra-artérielle* : L'administration intra-artérielle d'épirubicine (embolisation artérielle par cathéter pour les thérapies locorégionales de carcinomes hépatocellulaires primitifs ou de métastases hépatiques) peut entraîner, outre une toxicité systémique similaire à celle observée après l'administration intraveineuse d'épirubicine, l'apparition d'événements locaux ou régionaux qui comprennent des ulcères gastroduodénaux (probablement dus au reflux des médicaments dans l'artère gastrique) et un rétrécissement des voies biliaires lié à une cholangite sclérosante médicamenteuse. Cette voie d'administration peut conduire à une nécrose diffuse du tissu perfusé.

#### Sodium

Ce médicament contient 0,154 mmol (ou 3,54 mg) de sodium par ml de solution injectable, ce qui doit être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium. Les différents conditionnements d' Epirubicin Eugia contiennent les quantités de sodium suivantes :

Flacon de 25 ml : ce flacon contient 88,55 mg de sodium, ce qui équivaut à 4,43 % de l'apport nutritionnel journalier maximal de 2 g recommandé par l'OMS pour un adulte.

Flacon de 50 ml : ce flacon contient 177,1 mg de sodium, soit l'équivalent de 8,86 % de l'apport nutritionnel maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Flacon de 100 ml : Ce conditionnement contient 354,21 mg de sodium, soit 17,71 % de l'apport nutritionnel maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Ce médicament peut être préparé pour être administré avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 4.2) et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

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

L'épirubicine est essentiellement utilisée en combinaison avec d'autres agents cytotoxiques. Une toxicité additive peut survenir, en particulier sous la forme d'effets médullaires/hématologiques et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'épirubicine dans le cadre d'une chimiothérapie combinée incluant d'autres médicaments potentiellement cardiotoxiques (p. ex. le 5-fluoro-uracile, le cyclophosphamide, le cisplatine et les taxanes) ou dans le cadre d'une radiothérapie concomitante (ou antérieure) de la région médiastinale, tout comme l'utilisation concomitante d'autres composés à action cardiaque (p. ex. les 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 induites par des thérapies concomitantes peuvent affecter le métabolisme de l'épirubicine, sa pharmacocinétique, son efficacité thérapeutique et/ou sa toxicité (voir rubrique 4.4).

Les anthracyclines (y compris l'épirubicine) ne doivent pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques, à moins de surveiller étroitement la fonction cardiaque. Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt d'un traitement par d'autres agents cardiotoxiques, en particulier ceux de longue demi-vie (comme le trastuzumab), peuvent également être exposés à un plus grand risque de cardiotoxicité. La demi-vie du trastuzumab est variable. La substance peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois. Par conséquent, les médecins doivent éviter, dans la mesure du possible, les traitements à base d'anthracycline jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab. Si cela n'est pas possible, la fonction cardiaque du patient doit être surveillée attentivement. Il convient d'éviter toute vaccination par un vaccin vivant chez les patients recevant de l'épirubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais la réponse vaccinale pourrait s'en trouver réduite.

Le dexvérapamil peut modifier la pharmacocinétique de l'épirubicine et il peut augmenter ses effets dépresseurs sur la moelle osseuse.

Une étude a indiqué que le docétaxel peut augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites de l'épirubicine s'il est administré immédiatement après l'épirubicine.

L'administration concomitante d'interféron  $\alpha_2b$  peut entraîner une réduction de la demi-vie terminale et de la clairance totale de l'épirubicine.

Lorsqu'il est administré avant l'épirubicine, le paclitaxel peut augmenter les concentrations plasmatiques d'épirubicine non modifiée et de ses métabolites (p. ex. épirubicinol), lesquels ne sont toutefois ni toxiques, ni actifs. La coadministration de paclitaxel ou de docétaxel n'affectait pas la pharmacocinétique de l'épirubicine lorsque cette dernière était administrée avant le taxane. Une étude a montré que l'épirubicine réduit la clairance du paclitaxel. Cette association peut être utilisée si l'administration de ces deux agents est espacée dans le temps. Un intervalle d'au moins 24 heures doit séparer la perfusion d'épirubicine de celle du paclitaxel.

La quinine peut accélérer la distribution initiale de l'épirubicine depuis le sang dans les tissus et peut influencer la répartition de l'épirubicine dans les globules rouges.

Une induction des enzymes hépatiques par les barbituriques peut entraîner un métabolisme plus rapide de l'épirubicine et, par conséquent, réduire son activité.

La cimétidine 400 mg deux fois par jour, administrée avant l'épirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, a entraîné une augmentation de 50% de l'AUC de l'épirubicine et une diminution de 41% de l'AUC de l'épirubicinol (dernier p<0,05). L'AUC du 7-déoxy-doxorubicinol aglycone et le flux sanguin hépatique n'étaient pas réduits, de sorte que ces résultats ne s'expliquent pas par une réduction de l'activité du cytochrome P450. L'administration de cimétidine doit être interrompue au cours du traitement par l'épirubicine.

Il faut garder en tête la possibilité d'une perturbation marquée de l'hématopoïèse en cas de traitement (préalable) par des agents qui influencent la moelle osseuse (c.-à-d. agents cytostatiques, sulfamides, chloramphénicol, diphénylhydantoïne, dérivés de l'amidopyrine, agents antirétroviraux).

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

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

##### Grossesse

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte au cours du traitement et d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces.

Les données expérimentales obtenues chez les animaux suggèrent que l'épirubicine peut être nocive pour le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte (voir rubrique 5.3). Si l'épirubicine est utilisée pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant la prise de ce médicament, celle-ci doit être informée du risque potentiel pour le fœtus, et une consultation génétique doit être envisagée.

On ne dispose d'aucune donnée probante permettant de déterminer si l'épirubicine peut exercer un effet tératogène. Comme la plupart des autres agents anticancéreux, l'épirubicine s'est avérée mutagène et cancérogène chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. L'épirubicine ne doit être utilisée durant la grossesse que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques possibles pour le fœtus.

Évitez l'utilisation d'épirubicine pendant le 1er trimestre. Les données humaines disponibles ne permettent pas d'établir la présence ou l'absence de malformations congénitales majeures et de fausses couches liées à l'utilisation d'épirubicine au cours des 2e et 3e trimestres.

Il y a eu des rapports sporadiques d'hypokinésie ventriculaire transitoire fœtale et/ou néonatale, d'élévation transitoire des enzymes cardiaques et de mort fœtale due à une suspicion de cardiotoxicité

induite par l'anthracycline à la suite d'une exposition in utero à l'épirubicine au cours des 2e et/ou 3e trimestres (voir rubrique 4.4). Surveiller la cardiotoxicité du fœtus et/ou du nouveau-né et effectuer des tests conformes aux normes de soins communautaires.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'épirubicine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments, dont les anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel et compte tenu du risque de réactions indésirables graves à l'épirubicine chez l'enfant allaité, les mères doivent interrompre l'allaitement avant de prendre ce médicament et pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

#### Fertilité

Aucune donnée péremptoire ne permet d'affirmer que l'épirubicine affecte défavorablement la fertilité humaine. L'épirubicine pourrait endommager les chromosomes des spermatozoïdes humains. Les hommes traités par épirubicine doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et rechercher, si cela s'avère utile et possible, des conseils concernant la conservation du sperme, étant donné le risque d'infertilité irréversible lié à la thérapie. Tant les hommes que les femmes traités par épirubicine doivent être informés du risque possible d'effets indésirables sur la reproduction. L'épirubicine peut provoquer une aménorrhée ou une ménopause prématurée chez les femmes non encore ménopausées.

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

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins les 6,5 mois qui suivent la fin du traitement.

Il convient de conseiller aux hommes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins les 3,5 mois qui suivent la dernière dose.

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

L'effet de l'épirubicine sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. L'épirubicine peut provoquer des épisodes de nausées et de vomissements, qui peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

De nombreux essais cliniques ont été réalisés avec l'épirubicine, administrée à la fois à des doses conventionnelles et à des doses élevées, dans différentes indications.

Les effets indésirables graves enregistrés au cours des essais cliniques sont énumérés dans le tableau suivant. Les informations recueillies dans le cadre de la surveillance post-commercialisation sont également incluses.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées et signalées au cours de traitement par l'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).*

<b>Classification d'organes et de systèmes</b>	<b>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infection, Conjonctivite		Septicémie*, pneumonie*,			Choc septique, Cellulite

<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>			Leucémie lymphocytaire aiguë, Leucémie myéloïde aiguë			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie, Leucopénie, Neutropénie, Thrombocytopénie, Granulocytopenie, Neutropénie					
<b>Affections du système immunitaire</b>				Réaction anaphylactique, Hypersensibilité		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit, Déshydratation*			Hyperuricémie*		
<b>Affections oculaires</b>	Kératite					
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie ventriculaire, Bloc auriculo-ventriculaire, Bloc de branche bilatéral, Bradycardie, Insuffisance cardiaque congestive		Cardiotoxicité		
<b>Affections vasculaires</b>	Bouffées de chaleur, Phlébite*	Hémorragie*, Rougeur*	Embolie, Embolie artérielle*, Thrombophlébite*			Choc*, phlébosclérose
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			Embolie pulmonaire*			Hypoxie <sup>6)</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, Vomissements, Stomatite, Inflammation des muqueuses, Diarrhée	Oesophagite, Douleur gastro-intestinale*, Erosion gastro-intestinale*, Ulcère*	Hémorragie gastro-intestinale*			Gêne abdominale, Pigmentation orale*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie, Toxicité cutanée	Éruption cutanée, Prurit,	Urticaire*, Erythème*			Photosensibilité*

		Pigmentation des ongles*, Troubles cutanés, Hyperpigmentation de la peau*				
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Chromaturie (coloration rouge de l'urine pendant 1 à 2 jours après l'administration)	Mictions fréquentes				
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Aménorrhée			Azoospermie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Malaise, Pyrexie*	Frissons*, Erythème au point de perfusion	Asthénie			Nécrose des tissus mous <sup>□</sup> , douleur
<b>Troubles du système nerveux</b>		Sensations de brûlure <sup>§</sup>		Vertiges		
<b>Investigations complémentaires</b>	Transaminase anormale	Diminution de la fraction d'éjection				
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures thérapeutiques</b>	Cystite chimique <sup>§</sup> *					Phénomène de rappel <sup>Δ</sup> *
<p>ω En raison d'une myélosuppression y compris éruption cutanée, démangeaisons, fièvre, frissons.     par exemple, anomalies de l'ECG, arythmies, cardiomyopathie.  a Dyspnée ; œdème, hépatomégalie, ascite, œdème pulmonaire, épanchements pleuraux, rythme de galop sont mentionnés avec cette PR.  □ Après une injection accidentelle de paravenin.  § Après administration intravésicale.  Δ Hypersensibilité de la peau irradiée (phénomène de rappel).  * Effets indésirables identifiés lors de la post-commercialisation.</p>						

\*Des doses élevées d'épirubicine ont été administrées en toute sécurité à un grand nombre de patients non traités, souffrant de diverses tumeurs solides, et ont provoqué des effets indésirables qui ne diffèrent pas de ceux observés aux doses conventionnelles, à l'exception d'une neutropénie sévère réversible (< 500 neutrophiles/mm<sup>3</sup> pendant < 7 jours) qui est survenue chez la plupart des patients. Seul un petit nombre de patients a dû être hospitalisé et a dû recevoir un traitement de soutien pour des complications infectieuses graves survenues aux doses élevées.

#### Administration intravésicale :

Étant donné que seule une petite quantité du principe actif est réabsorbée après une instillation intravésicale, les effets médicamenteux indésirables systémiques et graves sont rares, tout comme les réactions allergiques. Des réactions locales, telles qu'une sensation de brûlure et une miction fréquente

(mictions fréquentes) sont fréquemment rapportées. Des cystites bactériennes ou chimiques occasionnelles ont été signalées (voir rubrique 4.4). Ces effets médicamenteux indésirables sont habituellement 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 via :

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

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

Division Vigilance :

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

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

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Un surdosage aigu en épirubicine se traduira par l'apparition d'une myélodépression sévère (principalement leucopénie et thrombopénie) dans les 10-14 jours, d'effets toxiques gastro-intestinaux (principalement mucosite) et de complications cardiaques aiguës. Une insuffisance cardiaque tardive a été observée avec les anthracyclines entre plusieurs mois et quelques années après l'arrêt du traitement (voir la rubrique 4.4). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et, en cas d'apparition de signes d'insuffisance cardiaque, doivent être traités selon les recommandations conventionnelles.

#### Traitement :

Symptomatique. Le traitement devra viser à soutenir le patient au cours de cette période, et devra reposer sur des mesures telles qu'antibiotiques, transfusion sanguine et isolement en chambre stérile. L'épirubicine ne peut être éliminée par dialyse.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées. Anthracyclines et substances apparentées, code ATC : L01D B03.

L'épirubicine est un agent cytotoxique qui appartient au groupe des anthracyclines. Bien que l'on sache que les anthracyclines peuvent interférer avec diverses fonctions biochimiques et biologiques des cellules eucaryotes, les mécanismes exacts des propriétés cytotoxiques et/ou antiprolifératives de l'épirubicine n'ont pas encore été entièrement élucidés.

L'épirubicine forme un complexe avec l'ADN par intercalation de ses anneaux planaires entre les paires de bases nucléotidiques, avec pour conséquence l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) et des protéines. Cette intercalation déclenche la dégradation de l'ADN par la topoisomérase II, ce qui entraîne l'activité cytocide du médicament. L'épirubicine inhibe également l'activité de l'ADN hélicase, ce qui empêche la séparation enzymatique de l'ADN double brin et entrave la réplication et la transcription. L'épirubicine est également impliquée dans les réactions

d'oxydation/réduction en générant des radicaux libres cytotoxiques. L'activité antiproliférative et cytotoxique de l'épirubicine serait le résultat de ces mécanismes ou d'autres mécanismes possibles.

L'activité de l'épirubicine a été établie vis-à-vis de nombreuses tumeurs expérimentales, incluant les leucémies L1210 et P388, les sarcomes SA180 (formes solides et ascitiques), le mélanome B16, le carcinome mammaire, le carcinome pulmonaire de Lewis et le carcinome du côlon 38. Son activité a également été établie sur des tumeurs humaines transplantées chez des souris nues athymiques (mélanomes, carcinomes mammaires, pulmonaires, prostatiques et ovariens).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Chez les patients dont les fonctions hépatique et rénale sont normales, les taux plasmatiques après une injection intraveineuse de 60-150 mg/m<sup>2</sup> du médicament suivent une cinétique décroissante triphasique, caractérisée par une phase initiale d'élimination très rapide, et une phase terminale lente dont le temps de demi-vie moyen est d'environ 40 heures. Ces doses se situent dans les limites de la linéarité pharmacocinétique, tant en termes de valeurs de clairance plasmatique que de voies métaboliques. Entre 60 et 120 mg/m<sup>2</sup>, on observe une pharmacocinétique linéaire importante, 150 mg/m<sup>2</sup> étant la limite pour la linéarité de la dose. Les principaux métabolites qui ont été identifiés sont l'épirubicinol (13-OH épirubicine) et les dérivés glycuconjugés de l'épirubicine et de l'épirubicinol.

Dans une étude pharmacocinétique conduite chez des patients atteints d'un carcinome vésical in situ, les taux plasmatiques d'épirubicine après l'administration intravésicale sont typiquement bas (<10 ng/ml). Dès lors, on suppose qu'il n'existe pas de résorption systémique significative. Chez les patients souffrant de lésions muqueuses au niveau de la vessie (p.ex. tumeur, cystite, opérations), on peut s'attendre à un taux de résorption accru.

La 4'-O-glucuroconjugaison différencie l'épirubicine de la doxorubicine et peut expliquer l'élimination plus rapide de l'épirubicine et sa toxicité réduite. Les taux plasmatiques du principal métabolite, le dérivé 13-OH (épirubicinol), sont systématiquement plus bas et virtuellement parallèles à ceux du médicament inchangé.

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

L'excrétion biliaire représente la principale voie d'élimination, environ 40% de la dose administrée se retrouvant dans la bile en 72 heures. Le médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

### Distribution

Après administration intraveineuse, l'épirubicine est rapidement et largement distribuée dans les tissus. Sa liaison aux protéines plasmatiques (en particulier l'albumine) est de 77 % et n'est pas affectée par la concentration du médicament. L'épirubicine est également concentrée dans les globules rouges. La concentration totale dans le sang est environ deux fois plus élevée que dans le plasma.

### Biotransformation

L'épirubicine est largement et rapidement métabolisée dans le foie. Elle est également métabolisée dans d'autres organes et cellules, y compris les globules rouges. Quatre voies métaboliques principales ont été identifiées :

- (1) réduction du groupe C-13 céto avec formation du dérivé 13 (S) -dihydro, l'épirubicinol.
- (2) conjugaison du médicament non modifié et de l'épirubicinol avec l'acide glucuronique
- (3) Perte du résidu de sucre aminé par un processus d'hydrolyse avec formation d'aglycones de doxorubicine et de doxorubicinol.

(4) perte du résidu de sucre aminé par un processus d'oxydoréduction avec formation d'aglycone de 7-désoxy-doxorubicine et d'aglycone de 7-désoxy-doxorubicinol.

#### Élimination

L'épirubicine et ses principaux métabolites sont éliminés par excrétion biliaire et, dans une moindre mesure, par excrétion urinaire. Les données du bilan de masse d'un patient ont permis de retrouver environ 60 % de la dose radioactive totale dans les fèces (34 %) et dans l'urine (27 %). Ces données concordent avec celles obtenues chez 3 patients présentant une obstruction extra-hépatique et un drainage percutané, chez lesquels environ 35 % et 20 % de la dose administrée ont été retrouvés sous forme d'épirubicine ou de ses principaux métabolites dans la bile et l'urine, respectivement, 4 jours après le traitement.

Le médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Lorsque Epirubicin Eugia est administré par voie intravésicale, l'absorption systémique est minimale.

La conjugaison glucuronide de Epirubicin Eugia et de l'épirubicinol agit comme une voie supplémentaire de métabolisme. Ceci pourrait expliquer l'élimination plus rapide de Epirubicin Eugia par rapport à la doxorubicine.

Pour des doses habituelles de 70 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie, les taux plasmatiques suivent une courbe exponentielle qui, après 48 heures, passe d'un pic de 2000 ng/ml à 5 ng/ml. Aucune corrélation directe n'a été trouvée entre ces taux plasmatiques et les effets observés. Après administration intravésicale, l'absorption systémique est très faible : les concentrations plasmatiques d'épirubicine après instillation vésicale sont très proches des limites de détection (0,5 ng d'épirubicine/ml) et sont négligeables.

#### **Données pharmacocinétiques / pharmacodynamiques**

##### **Populations particulières**

##### Troubles hépatiques

L'épirubicine est éliminée par métabolisme hépatique et excrétion biliaire, et la clairance est réduite chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Dans une étude sur l'effet du dysfonctionnement hépatique, des patients atteints de tumeurs solides ont été classés en trois groupes. Les patients du groupe 1 (n = 22) présentaient des valeurs sériques d'AST (GOT) supérieures à la limite supérieure de la normale (médiane : 93 UI / L), ainsi que des taux sériques de bilirubine normaux (médiane : 0,5 mg / 100 ml), et ont reçu du chlorhydrate d'épirubicine à des doses comprises entre 12,5 et 90 mg / m<sup>2</sup>. Les patients du groupe 2 présentaient des altérations des taux sériques d'AST (médiane : 175 UI / L) et de bilirubine (médiane : 2,7 mg / dL) et ont été traités avec une dose de chlorhydrate d'épirubicine de 25 mg / L. m<sup>2</sup> (n = 8). Sa pharmacocinétique a été comparée à celle de patients présentant des valeurs sériques d'AST et de bilirubine normales, qui ont reçu du chlorhydrate d'épirubicine à des doses de 12,5 à 120 mg / m<sup>2</sup>. La clairance plasmatique médiane du chlorhydrate d'épirubicine a été réduite par rapport à celle des patients ayant une fonction hépatique normale d'environ 30 % dans le groupe 1 et de 50 % dans le groupe 2. Aucun patient présentant une insuffisance hépatique plus sévère n'a été évalué (voir section 4.3).

##### Insuffisance rénale

Aucune modification significative de la pharmacocinétique du chlorhydrate d'épirubicine, ou de son principal métabolite (épirubicinol), n'a été observée chez les patients dont la créatinine sérique était < 5 mg/dL. Une réduction de 50 % de la clairance plasmatique a été observée chez 4 patients ayant une créatinine sérique ≥ 5 mg / dL (voir rubrique 4.2).

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

Après des administrations répétées d'épirubicine, les organes cibles chez le rat, le lapin et le chien étaient le système hémato-lymphopoiétique, le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie et les organes reproducteurs. L'épirubicine était également cardiotoxique chez le rat, le lapin et le chien.

Des cardiomyopathies entraînant une insuffisance cardiaque congestive ont été fréquemment observées. L'épirubicine s'est révélée embryotoxique et tératogène lorsqu'elle a été administrée pendant la période d'organogenèse chez des rates gravides ; une incidence accrue d'anomalies viscérales a été observée. L'épirubicine s'est révélée toxique pour les organes reproducteurs mâles dans les études animales, a entraîné une diminution de la taille/du poids des testicules et/ou des épидидymes et une réduction de la spermatogenèse. Chez les femelles, l'épirubicine a provoqué des altérations importantes des ovaires et de l'utérus chez les rats et une atrophie utérine chez les rats et les chiens. Des effets toxiques sur la reproduction ont été observés chez les animaux lorsque l'épirubicine était administrée à des doses inférieures aux doses recommandées chez l'homme en fonction de la surface corporelle.

L'épirubicine s'est révélée génotoxique dans une batterie de tests in vitro et in vivo. Une augmentation de l'incidence des tumeurs mammaires a été observée chez les rats après l'administration intraveineuse de doses uniques ou répétées d'épirubicine.

Comme d'autres anthracyclines, l'épirubicine était mutagène, génotoxique, embryotoxique et cancérigène chez les rats.

On n'a pas observé de malformations chez les rats ou les lapins mais, comme pour d'autres anthracyclines et médicaments cytotoxiques, il faut garder à l'esprit que l'épirubicine est potentiellement tératogène.

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

Il faut éviter un contact prolongé avec toute solution alcaline pH (incluant les solutions contenant du bicarbonate), étant donné que cela entraînerait une hydrolyse du médicament. Ce médicament ne doit pas être dilué avec d'autres diluants que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ni l'injection, ni la solution diluée, ne doivent être mélangées avec d'autres médicaments. On a rapporté une incompatibilité physique avec l'héparine.

L'épirubicine ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

*Durée de conservation du produit conditionné pour la vente :*  
3 ans.

*Durée de conservation après la première ouverture de l'emballage extérieur :*  
Les flacons sont destinés à un usage unique et tout médicament restant doit être éliminé après l'utilisation. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la première perforation du bouchon en caoutchouc. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de stockage sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

*Durée de conservation après dilution de la solution injectable :*

Le produit doit être utilisé immédiatement après la première perforation du bouchon en caoutchouc. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de stockage sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

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

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

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

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

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

Flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl et d'un capuchon métallique (aluminium) avec un disque en polypropylène. Les flacons de Epirubicin Eugia seront emballés avec ou sans enveloppe plastique protectrice.

*Présentations :*

Flacon de 1 x 25 ml (50 mg/25 ml)

Flacon de 1 x 50 ml (100 mg/50 ml)

Flacon de 1 x 100 ml (200 mg/100 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

*Administration intraveineuse :* Il est recommandé d'administrer Epirubicin Eugia via la tubulure d'une perfusion intraveineuse continue de sérum physiologique (voir rubrique 4.2).

*Administration intravésicale :* Epirubicin Eugia doit être dilué dans de l'eau stérile pour injection ou du sérum physiologique stérile à 0,9% avant l'administration (voir rubrique 4.2).

La solution injectable ne contient pas de conservateurs et toute quantité inutilisée restant dans le flacon doit être éliminée immédiatement.

#### Recommandations pour la manipulation sûre et l'élimination des agents antinéoplasiques :

1. La préparation d'une solution pour perfusion doit être pratiquée par du personnel formé, dans des conditions aseptiques.
2. La préparation d'une solution pour perfusion doit être pratiquée dans un endroit aseptisé désigné à cet effet.
3. Il faut porter des gants, des lunettes, une blouse et un masque de protection adéquats.
4. Il faut prendre des précautions pour éviter tout contact accidentel entre le médicament et les yeux. En cas de contact avec les yeux, il faut rincer abondamment à l'eau et/ou au sérum physiologique à 0,9% et consulter ensuite un médecin.

5. En cas de contact avec la peau, il faut laver abondamment la zone atteinte à l'eau et au savon ou avec une solution de bicarbonate de sodium. Toutefois, il faut veiller à ne pas abraser la peau en utilisant une brosse. Il faut toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants.
6. Si le produit a suinté ou fait des taches, il faut les traiter avec une solution diluée d'hypochlorite de sodium (1% de chlore libre), de préférence par immersion, ensuite avec de l'eau. Tous les matériaux utilisés pour le nettoyage doivent être jetés comme indiqué ci-dessous.
7. Les femmes enceintes membres du personnel ne peuvent manipuler les préparations cytotoxiques.
8. Il faut prendre des mesures et des précautions adéquates pour l'élimination des objets (seringues, aiguilles, etc.) utilisés pour reconstituer et/ou diluer les médicaments cytotoxiques. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Eugia Pharma (Malte) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte

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

Epirubicin Eugia 2 mg/ml solution injectable

- 50 mg/25 ml : BE317134
- 100 mg/50 ml : BE317143
- 200 mg/100 ml : BE317152

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

A. Date de première autorisation : 28/04/2008

B. Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 25/11/2012

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

12/2024 / 08/2025