

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Farmorubicine 10 mg solution injectable
Farmorubicine 50 mg solution injectable
Farmorubicine 200 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le chlorhydrate d'épirubicine.

Excipient à effet notoire :

Farmorubicine contient du sodium (voir rubrique 4.4).

Farmorubicine 50 mg et 200 mg solution injectable contiennent respectivement 88,5 mg et 354 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Farmorubicine 10, 50 et 200 mg solution injectable

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Farmorubicine administré seul par voie intraveineuse a montré une activité antitumorale dans les carcinomes mammaires et gastriques, ainsi que dans les sarcomes des tissus mous.

En outre, dans un certain nombre d'autres tumeurs (pancréas, ovaire, lymphome non-Hodgkinien), des réponses objectives ont pu être observées chez un plus petit nombre de patients traités.

Farmorubicine peut être inclus dans des schémas de polychimiothérapie, en raison d'une moindre cardiotoxicité par rapport à la doxorubicine.

L'administration intravésicale d'épirubicine a donné de bons résultats dans les traitements thérapeutiques des tumeurs superficielles de la vessie ainsi que dans les traitements prophylactiques après résection transurétrale de tumeurs superficielles. Son utilisation par cette voie n'est toutefois pas recommandée dans le traitement des tumeurs invasives qui ont pénétré dans la paroi vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie recommandée et durée de traitement**

La dose de Farmorubicine est habituellement calculée sur base de la surface corporelle.

La dose recommandée de Farmorubicine en monothérapie est de 75 à 90 mg/m² pour les adultes. La même dose est administrée tous les 21 jours. La dose totale par cycle peut également être répartie sur deux jours successifs.

Ajustement posologique

- en fonction du bilan hématologique

Le schéma de traitement doit tenir compte de l'état hématologique du patient. En particulier des doses inférieures sont recommandées pour les patients dont le fonctionnement de la moelle osseuse est réduit par une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure.

- en cas d'insuffisance hépatique

Comme le système hépatobiliaire constitue la voie principale d'élimination, il faut diminuer la dose chez les patients dont la fonction hépatique est réduite afin d'éviter une augmentation de la toxicité générale. La dose sera réduite de 50 % en cas de diminution modérée de la fonction hépatique (bilirubine 1,2 à 3 mg/100 ml). En cas de diminution sévère (bilirubine > 3 mg/100 ml), la dose sera réduite de 75 %.

- association à d'autres produits antitumoraux

La dose sera également adaptée quand Farmorubicine est utilisé en combinaison avec d'autres produits antitumoraux. En cas de polychimiothérapie, Farmorubicine ne peut pas être mélangé à d'autres médicaments.

- chez les sujets âgés

Des doses inférieures sont recommandées pour des patients âgés.

Instillation intravésicale

Dans l'instillation intravésicale, bien que différentes posologies aient été utilisées, le schéma suivant peut être suivi :

- en utilisation thérapeutique, une instillation par semaine de 50 mg de Farmorubicine dans 50 ml de solution physiologique ou d'eau pour préparations injectables pendant 8 semaines (25 ml de solution de Farmorubicine dilués dans 25 ml de solution physiologique ou d'eau pour préparations injectables).

En cas de toxicité locale (cystite chimique), une réduction de la dose à 30 mg/50 ml est recommandée.

- en utilisation prophylactique, le schéma posologique habituel est 50 mg/50 ml une fois par semaine pendant 4 semaines suivi d'une instillation par mois pendant 11 mois.

La solution doit rester une heure dans la vessie. Pour éviter une dilution par l'urine, il faut demander au patient de ne pas boire pendant les dernières 12 heures qui précèdent l'instillation. Pendant l'instillation, le patient doit se retourner et à la fin du temps d'instillation, la vessie doit être vidée.

Mode d'administration

Pour l'administration intraveineuse, la solution sera injectée en 3 à 5 minutes dans le cathéter d'une perfusion intraveineuse continue de sérum physiologique. Cette méthode diminue le risque de thrombose et d'extravasation qui peut entraîner une cellulite sévère et une nécrose tissulaire. Une injection dans des petites veines et des injections répétées dans les mêmes veines peuvent provoquer une sclérose veineuse. Lorsque Farmorubicine est administré dans un système de cathéter implanté, le système doit être rincé avec une solution de sérum physiologique entre l'administration d'héparine et celle de Farmorubicine.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'épirubicine ou à l'un des excipients du produit mentionnés à la rubrique 6.1 , aux autres anthracyclines ou aux anthracènediones. (voir rubrique 4.4)

- Grossesse et allaitement

Utilisation intraveineuse :

- myélosuppression persistante ou stomatite sévère suite à un précédent traitement cytotoxique
- présence d'infections généralisées
- altération sévère de la fonction hépatique
- antécédents d'arythmies graves et d'insuffisance du myocarde; antécédents d'infarctus du myocarde
- insuffisance myocardique sévère
- infarctus du myocarde récent
- arythmies sévères
- traitements antérieurs par des doses cumulatives maximales d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines et d'anthracènediones (voir rubrique 4.4)
- patients souffrant d'infections systémiques aiguës
- angor instable
- myocardiopathie

Utilisation intravésicale :

- infections des voies urinaires
- inflammation de la vessie
- hématurie
- tumeurs invasives pénétrant la vessie
- problèmes de cathétérisme

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

De manière générale - Farmorubicine doit uniquement être administré sous la surveillance d'un médecin reconnu et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique.

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

Bien qu'un traitement aux doses élevées de Farmorubicine (par ex. ≥ 90 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines) induise des effets indésirables qui sont généralement similaires à ceux observés aux doses standard (< 90 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines), la sévérité de la neutropénie et de la stomatite/inflammation des muqueuses peut être augmentée. Un traitement par des doses élevées d'épirubicine requiert une attention spéciale pour les complications cliniques éventuelles résultant d'une myélosuppression sévère. Le traitement initial par Farmorubicine doit être précédé d'une surveillance attentive d'un certain nombre de paramètres de laboratoire ainsi que de la fonction cardiaque. Lors de chaque cycle de traitement, les patients doivent être contrôlés fréquemment et attentivement.

Fonction cardiaque - La cardiotoxicité est un risque connu, lié aux traitements par anthracyclines qui peut se manifester sous la forme d'effets précoces (cardiotoxicité aiguë) ou tardifs (cardiotoxicité différée).

Effets précoces (cardiotoxicité aiguë). La cardiotoxicité aiguë de l'épirubicine comporte essentiellement une tachycardie sinusale et/ou des anomalies électrocardiographiques (ECG), telles que des modifications non spécifiques du segment ST ou de l'onde T. Des tachyarythmies, y

compris des contractions ventriculaires précoces, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire et un bloc de branche ont été également rapportés. Ces effets n'ont habituellement pas de valeur prédictive pour le développement ultérieur d'une cardiotoxicité tardive, sont rarement cliniquement significatifs et ne sont généralement pas considérés comme une indication pour arrêter le traitement par Farmorubicine.

Effets tardifs (cardiotoxicité différée). Une cardiotoxicité différée se développe en général vers la fin du traitement par Farmorubicine ou jusqu'à 2 à 3 mois après le traitement, mais des effets ultérieurs (plusieurs mois et même plusieurs années après la fin du traitement) ont été également rapportés. La cardiomyopathie différée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardio- et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et bruit de galop. L'insuffisance cardiaque congestive potentiellement fatale est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et constitue la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce type de médicament. Le risque de développement d'une insuffisance cardiaque congestive augmente rapidement lors de doses cumulatives totales d'épirubicine supérieures à 900-1000 mg/m² ; cette dose cumulative ne peut donc être dépassée qu'avec une extrême prudence. (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, Études cliniques).

La fonction cardiaque doit être déterminée avant le traitement par l'épirubicine et doit être contrôlée pendant toute la durée du traitement pour réduire au minimum le risque de survenue d'une altération cardiaque sévère. Ce risque peut être réduit en contrôlant régulièrement la FEVG pendant le traitement et en arrêtant immédiatement Farmorubicine aux premiers signes d'altération de la fonction

Bien que la biopsie endomyocardique soit reconnue comme la méthode diagnostique la plus indiquée pour détecter une cardiomyopathie induite par les anthracyclines, cet examen invasif ne peut être pratiqué facilement en routine. L'évaluation de routine de la fonction cardiaque avant et pendant un traitement par Farmorubicine peut consister en un électrocardiogramme (ECG) et en l'évaluation de la FEVG par des méthodes échographiques ou radio-isotopiques. Les modifications ECG sont habituellement caractéristiques d'une toxicité transitoire. Pour qu'un traitement médicamenteux soit efficace, il est important de diagnostiquer précocement des lésions myocardiques induites. Une réduction du voltage du QRS ou un allongement au-delà des limites normales de l'intervalle de temps systolique (PEP/LVET) peuvent, tout comme une diminution de la FEVG, être caractéristiques d'une cardiomyopathie typique induite par une anthracycline.

La méthode quantitative appropriée pour des déterminations répétées de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) est l'échocardiographie (ECHO) ou les méthodes radio-isotopiques (*Multiple Gated Acquisition* (MUGA)). Une évaluation initiale de la fonction cardiaque par un ECG et soit par un scan MUGA ou une ECHO est recommandée, particulièrement chez les patients présentant un risque de cardiotoxicité élevé. Il faut réaliser des déterminations répétées de la FEVG par un MUGA ou une ECHO, surtout lorsque des doses cumulatives élevées d'anthracycline sont administrées. La technique utilisée pour l'évaluation doit être maintenue constante pendant le suivi.

Étant donné le risque de cardiomyopathie, une dose cumulative de 900-1000mg/m² d'épirubicine ne sera dépassée qu'avec une extrême prudence : au-delà de ces doses cumulatives, le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive augmente fortement.

En présence d'autres facteurs de risque (par exemple, une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie préalable ou simultanée de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracénediones, une utilisation simultanée d'autres médicaments

pouvant supprimer la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques [p. ex. trastuzumab]), la toxicité cardiaque peut survenir aux doses cumulatives plus faibles (voir rubrique 4.5) avec un risque augmenté chez les patients âgés.

Les anthracyclines, notamment l'épirubicine, ne doivent pas être administrées en combinaison avec d'autres agents cardiotoxiques, à moins de surveiller étroitement la fonction cardiaque du patient (voir rubrique 4.5). Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt d'un traitement par d'autres agents cardiotoxiques, en particulier les agents ayant de longues demi-vies tels que le trastuzumab, peuvent aussi être à risque accru de développement d'une cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. Trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois. Les médecins doivent par conséquent éviter tout traitement à base d'anthracyclines jusqu'à 7 mois après l'arrêt du trastuzumab, si possible. Si ce n'est pas possible, une surveillance minutieuse de la fonction cardiaque du patient est recommandée.

Le contrôle de la fonction cardiaque doit être particulièrement minutieux chez les patients recevant des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Cependant, une cardiotoxicité peut se produire avec des doses cumulatives plus faibles d'épirubicine, indépendamment de la présence ou non de facteurs de risque cardiaques : dans ces conditions, le contrôle de la fonction cardiaque doit être réalisé de manière particulièrement rigoureuse. Chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée, l'utilité de la poursuite du traitement doit être soigneusement mise en balance avec le risque possible.

Il y a eu des rapports sporadiques d'événements cardiotoxiques fœtaux/néonataux, y compris la mort du fœtus suite à une exposition in utero à l'épirubicine (voir rubrique 4.6).

Les résultats obtenus chez plusieurs espèces animales et les résultats cliniques ont clairement démontré que l'épirubicine est moins cardiotoxique que la doxorubicine.

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

Toxicité hématologique - Comme les autres agents cytotoxiques, l'épirubicine peut produire une myélosuppression. Les profils hématologiques doivent être déterminés avant et pendant chaque cycle de traitement par Farmorubicine, y compris la numération totale et différentielle de leucocytes et la numération des érythrocytes et des plaquettes. Une leucopénie et/ou granulocytopénie (neutropénie) dose-dépendante et réversible constitue la manifestation la plus marquée de la toxicité hématologique de l'épirubicine et représente la toxicité aiguë la plus fréquente qui limite la dose du médicament. La leucopénie et la neutropénie sont généralement plus sévères aux doses élevées, le nadir étant généralement atteint entre le 10^e et le 14^e jour de traitement ; ce phénomène est habituellement passager et le taux de leucocytes/neutrophiles se normalise dans la plupart des cas vers le 21^e jour.

Toutefois la leucopénie requiert une surveillance hématologique attentive car une myélosuppression importante et persistante peut entraîner des surinfections et/ou des hémorragies exigeant des soins intensifs.

La thrombocytopénie et l'anémie peuvent également survenir. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère comprennent la pyrexie, l'infection, un sepsis, un choc septique, des hémorragies, une hypoxie tissulaire ou le décès du patient.

Leucémie secondaire - Une leucémie secondaire, avec ou sans phase pré-leucémique, a été rapportée chez des patients traités par anthracyclines, y compris l'épirubicine. Une leucémie secondaire se produit plus souvent chez des patients traités par anthracyclines associées à des agents antinéoplasiques agissant sur l'ADN ou combinées à une radiothérapie, ou chez des patients ayant subi un prétraitement intensif

par des médicaments cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. Ces leucémies peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans (voir rubrique 5.1).

Affections gastro-intestinales – L'épirubicine est émétogène. Une inflammation des muqueuses/stomatite se produit généralement peu de temps après l'administration du médicament et, dans des cas sévères, peut évoluer en quelques jours vers des ulcères buccaux. La plupart des patients se rétablissent de cet effet indésirable vers la troisième semaine de traitement.

Fonction hépatique – La principale voie d'élimination de l'épirubicine étant le système hépatobiliaire, le produit peut, en cas de diminution de la fonction hépatique ou d'obstacle à l'écoulement de la bile, être éliminé plus lentement, ce qui augmente sa toxicité générale. Les taux sériques de bilirubine totale, d'ASAT, ALAT et phosphatases alcalines doivent être déterminés avant et pendant le traitement par Farmorubicine. Les patients ayant des taux de bilirubine ou d'ASAT élevés peuvent présenter une clairance plus lente du médicament avec une augmentation de la toxicité globale. Des doses inférieures sont recommandées chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les directives habituelles concernant la diminution des doses en cas d'insuffisance hépatique sont basées sur les données suivantes:

Bilirubine sérique	Réduction de la dose
1.2 – 3.0 mg/100 ml	50%
3.1 – 5.0 mg/100 ml	75%

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

Fonction rénale – La créatinine sérique doit être dosée avant et pendant le traitement. Une adaptation de la dose est nécessaire chez les patients présentant un taux de créatinine sérique > 5 mg/dl (voir rubrique 4.2).

Effets au site d'injection - Une phlébosclérose peut résulter d'une injection dans un petit vaisseau ou d'injections répétées dans la même veine. Le suivi des procédures d'administration recommandées peut réduire au minimum le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection (voir rubrique 4.2).

Extravasation - L'extravasation d'épirubicine lors d'une injection intraveineuse peut provoquer des douleurs locales, des lésions tissulaires sévères (formation de vésicules, cellulite) et des nécroses tissulaires. Une sclérose veineuse peut résulter d'une injection dans un petit vaisseau ou d'injections répétées dans la même veine. Pour minimiser le risque d'extravasation et être certain que la veine est correctement irriguée après l'administration du médicament, il est conseillé d'administrer le médicament dans la tubulure d'une perfusion de solution physiologique saline s'écoulant correctement, après avoir vérifié que l'aiguille a été correctement introduite et fixée.

En cas d'apparition de signes ou de symptômes d'extravasation pendant l'administration intraveineuse d'épirubicine, la perfusion du médicament doit être arrêtée immédiatement et les mesures nécessaires pour traiter l'extravasation doivent être immédiatement mises en œuvre. L'effet secondaire d'extravasation des anthracyclines peut être évité ou réduit par l'utilisation immédiate d'un traitement spécifique, par ex. la dexrazoxane (veuillez-vous référer aux notices appropriées pour l'utilisation).

Les douleurs du patient peuvent être soulagées en refroidissant la zone et en la maintenant froide, en utilisant de l'acide hyaluronique et DMSO. Le patient devra être étroitement surveillé pendant la période ultérieure, une nécrose pouvant apparaître après plusieurs semaines.

En cas d'extravasation, un chirurgien plasticien doit être consulté en vue d'une éventuelle excision.

Autres effets indésirables – Comme pour les autres agents cytotoxiques, on a rapporté des cas fortuits de thrombophlébite et d’embolies, notamment d’embolie pulmonaire (fatale dans certains cas) lors de l'utilisation d'épirubicine.

Farmorubicine peut renforcer la toxicité d'autres thérapies. Il faut en tenir compte, particulièrement lors de l'utilisation des thérapies combinées à doses élevées, et la disponibilité des mesures et des équipements de soutien avant d'administrer un traitement intensif au moyen de doses élevées sera vérifiée.

Syndrome de lyse tumorale - L'épirubicine peut induire une hyperuricémie suite à un catabolisme important des purines qui va de pair avec une lyse rapide des cellules néoplasiques induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de calcium, de phosphate et de créatinine doivent être évalués après le traitement initial afin d'identifier ce phénomène et de le traiter correctement. Une hydratation, une alcalinisation de l'urine et une prophylaxie par allopurinol afin de prévenir une hyperuricémie peuvent minimiser les complications possibles découlant du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/Sensibilité accrue aux infections - L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, dont l'épirubicine, peut provoquer des infections graves ou fatales (voir rubrique 4.5). L'administration de vaccins vivants doit être évitée chez des patients recevant de l'épirubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; la réponse à de tels vaccins peut cependant être diminuée.

Système reproducteur - L'épirubicine peut provoquer une génotoxicité. Les hommes et les femmes traités par l'épirubicine doivent utiliser des contraceptifs appropriés pendant le traitement et pendant une période qui suit la fin du traitement (voir rubrique 4.6). Il faut conseiller aux patients désireux de concevoir un enfant après la fin du traitement de passer une consultation génétique, si indiqué et disponible.

Mises en garde et précautions supplémentaires pour d'autres voies d'administration

Voie intravésicale – L'administration d'épirubicine peut produire des symptômes de cystite chimique (tels que dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, gêne vésicale, nécrose de la paroi vésicale) et constriction vésicale. Il faut accorder une attention spéciale aux problèmes de cathétérisme (p. ex. obstruction urétrale consécutive à des tumeurs intravésicales massives).

Voie intra-artérielle – L'administration intra-artérielle d'épirubicine (embolisation artérielle transcathéter pour les traitements localisés ou régionaux d'un carcinome hépatocellulaire primaire ou de métastases hépatiques) peut produire (en plus d'une toxicité systémique qualitativement similaire à celle observée après l'administration intraveineuse d'épirubicine) des événements localisés ou régionaux qui comprennent des ulcères gastroduodénaux (probablement dus à un reflux des médicaments dans l'artère gastrique) et un rétrécissement du canal cholédoque dû à une cholangite sclérosante médicamenteuse. Cette voie d'administration peut entraîner une nécrose étendue du tissu perfusé.

Excipient à effet notoire :

Farmorubicine contient du sodium

- Farmorubicine 10 mg solution injectable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d.- qu'il est essentiellement "sans sodium".
- Farmorubicine 50 mg et 200 mg solution injectable contiennent respectivement 88,5 mg et 354 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à, respectivement, 4,4% et 18% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament peut être en outre préparé pour une administration avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 4.2) et ceci doit être pris en compte par rapport au sodium total de toutes les sources qui sera administré au patient.

Farmorubicine peut donner une coloration rouge aux urines pendant 1-2 jours après l'administration. Les patients doivent en être avertis et ceci ne doit pas les inquiéter.

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

Farmorubicine est essentiellement utilisée en combinaison avec d'autres médicaments cytotoxiques. Une toxicité cumulative peut survenir, surtout en ce qui concerne les effets médullaires/hématologiques et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). L'utilisation simultanée de Farmorubicine avec d'autres médicaments antitumoraux connus pour être potentiellement cardiotoxiques (par exemple, le 5-fluorouracile, la cyclophosphamide, le cisplatine et les taxanes), ainsi que l'utilisation simultanée d'autres substances cardioactives (par ex. antagonistes calciques) ou de certains types de radiothérapie (surtout après irradiation du péricarde ou du médiastin) exigent une surveillance attentive de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

Farmorubicine est largement métabolisé par le foie. Des modifications de la fonction hépatique induites par des traitements concomitants peuvent influencer le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité de Farmorubicine (voir rubrique 4.4).

La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant Farmorubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; la réponse à ces vaccins peut toutefois être diminuée.

L'induction d'enzymes hépatiques par les barbituriques peut provoquer un métabolisme plus rapide de l'épirubicine et par conséquent réduire son activité.

La cimétidine augmente l'AUC de l'épirubicine de 50 %. Il faut donc arrêter l'administration de cimétidine lors d'un traitement par Farmorubicine.

Si administré avant Farmorubicine, le paclitaxel peut entraîner des concentrations plasmatiques élevées de l'épirubicine inchangée et de ses métabolites, ces derniers n'étant toutefois ni toxiques ni actifs. La co-administration de paclitaxel ou docétaxel n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de Farmorubicine administrée avant le taxane.

Cette combinaison peut être utilisée en cas d'administration décalée entre les deux agents. Les perfusions de l'épirubicine et de paclitaxel doivent être effectuées avec des intervalles d'au moins 24 heures entre les 2 agents.

Le dexvérapamil peut modifier le profil pharmacocinétique de l'épirubicine et peut-être augmenter ses effets myélosuppresseurs.

Une étude a révélé que le docétaxel pouvait augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites de l'épirubicine lorsqu'il était administré immédiatement après l'épirubicine.

La quinine peut accélérer la distribution initiale de l'épirubicine dans les tissus à partir du sang et peut avoir une influence sur la division des globules rouges par l'épirubicine.

La co-administration d'interféron $\alpha 2b$ peut causer une réduction de la demi-vie d'élimination terminale ainsi que de la clairance totale de l'épirubicine.

Il convient de garder à l'esprit la possibilité d'un trouble marqué de l'hématopoïèse lors d'un (pré)traitement par des médicaments agissant sur la moelle osseuse (p. ex. agents cytostatiques, sulfamide, chloramphénicol, diphényl-hydantoïne, dérivé de l'amidopyrine, antirétroviraux).

Une insuffisance médullaire peut se produire chez des patients recevant concomitamment des anthracyclines et de dexrazoxane.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe une quantité limitée de données sur l'utilisation d'épirubicine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Farmorubicine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'épirubicine.

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 suite à 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 ignore si Farmorubicine est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments, y compris d'autres anthracyclines, sont excrétés dans le lait maternel et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, il doit être conseillé aux femmes allaitantes de ne pas allaiter pendant le traitement par épirubicine et pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

Fertilité

L'épirubicine peut induire des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains.

Farmorubicine peut entraîner une aménorrhée ou une ménopause prématurée chez les femmes préménopausées.

D'après les études chez l'animal, la fertilité des mâles et femelles peut être compromise de manière irréversible (voir rubrique 5.3). Il est fortement recommandé de demander conseil sur la préservation de la fertilité chez les hommes et les femmes avant le traitement.

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

Il faut conseiller 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

L'effet de Farmorubicine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été évalué systématiquement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par Farmorubicine aux fréquences suivantes :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection, Conjonctivite		Sepsis*, Pneumonie*			Cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Leucémie myéloïde aiguë, Leucémie lymphoïde aiguë			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, Leucopénie, Neutropénie, Thrombocytopénie, Neutropénie fébrile					
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit, Déshydratation*		Hyperuricémie*		
Affections oculaires	Kératite					
Affections cardiaques		Tachycardie ventriculaire, Bloc auriculo-ventriculaire, Bloc de branche, Bradycardie, Insuffisance cardiaque				

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		congestive				
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur, Phlébite*	Hémorragie*, Rougeur*	Embolie, Embolie artérielle*, Thrombophlébite*			Choc*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire*			Hypoxie
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements, Stomatite, Inflammation des muqueuses, Diarrhée	Douleur gastro-intestinale*, Erosion gastro-intestinale*, Ulcère gastro-intestinal*	Hémorragie gastro-intestinale*			Gêne abdominale, Pigmentation de la muqueuse buccale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, Toxicité cutanée, Arrêt de la croissance de la barbe	Rash/Prurit, Pigmentation unguéale*, Affection cutanée, Hyperpigmentation de la peau*	Urticaire*, Erythème*			Réaction de photosensibilité*
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie*†			Pollakiurie§, Sensation de brûlures§		
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée			Azoospermie		
Affections du système nerveux				Vertiges		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise, Pyrexie*	Frissons*	Asthénie			
Investigations	Transaminases anormales	Fraction d'éjection diminuée				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Cystite chimique§*					Phénomène de rappel ^Δ *

* Effets indésirables identifiés après la mise sur le marché.

† Coloration rouge des urines pendant 1 à 2 jours après l'administration.

§ Après administration intravésicale.

^Δ Hypersensibilité de la peau irradiée (radiodermite de rappel).

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 - Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: 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

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu à Farmorubicine entraînera une myélosuppression sévère (principalement leucopénie et thrombocytopénie), des effets toxiques gastro-intestinaux (principalement mucosite) et des complications cardiaques aiguës.

Après une seule dose très élevée d'épirubicine, on peut s'attendre à une dégénérescence aiguë du myocarde dans les 24 heures et à une myélosuppression grave (surtout leucopénie et thrombocytopénie) dans les 10 à 14 jours. Un traitement de support approprié, tel qu'une transfusion sanguine et un isolement en chambre stérile, est indiqué pendant cette période.

Une insuffisance cardiaque latente a été observée avec des anthracyclines quelques mois à quelques années après la fin du traitement. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée avec d'autres anthracyclines jusqu'à 6 mois après un surdosage (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être étroitement surveillés. Si des signes d'insuffisance cardiaque congestive apparaissent, les patients doivent être traités selon les directives conventionnelles.

Traitement :

Symptomatique. Farmorubicine ne peut pas être éliminé par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines, code ATC : L01DB03

Farmorubicine (chlorhydrate d'épirubicine) est un antibiotique antimitotique de synthèse de la famille des anthracyclines. La capacité de Farmorubicine de former des complexes avec l'ADN implique un mécanisme d'action comparable à celui des autres anthracyclines.

Des études sur cultures cellulaires ont démontré que Farmorubicine pénètre rapidement dans la cellule, et qu'il est retrouvé dans le noyau où il inhibe les acides nucléiques et la mitose.

L'activité de Farmorubicine a été établie vis-à-vis de nombreuses tumeurs expérimentales, notamment : les leucémies L1210 et P388, les sarcomes SA180 (formes solides et ascitiques), le carcinome pulmonaire de Lewis, le carcinome du côlon 38. Son activité a également été établie sur des tumeurs humaines (mélanomes, carcinomes mammaires, pulmonaires, prostatiques et ovariens) transplantées chez les souris nues athymiques. Les études chez l'animal ont principalement mis en évidence un meilleur index thérapeutique et une toxicité cardiaque et systémique réduite par rapport à la doxorubicine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients, dont les fonctions hépatique et rénale sont normales, on observe, suite à l'injection de 75 à 90 mg/m², une élimination tri-exponentielle caractérisée par une phase initiale d'élimination très rapide et une phase terminale lente dont le temps de demi-vie est d'environ 40 heures.

Les taux plasmatiques du métabolite principal, l'épirubicinol, sont continuellement inférieurs et parallèles à ceux du produit inchangé. Farmorubicine est essentiellement excrétée par le foie. La clairance plasmatique élevée (0,9 l/min) et l'élimination lente de Farmorubicine indiquent un volume de distribution élevé.

Farmorubicine ne passe pas la barrière hématoencéphalique.

La glucuroconjugaison de Farmorubicine et de l'épirubicinol agit comme une voie supplémentaire de métabolisation. Ceci pourrait expliquer l'élimination plus rapide de Farmorubicine par rapport à la doxorubicine.

Pour des doses habituelles de 70 mg/m² en monothérapie, les taux plasmatiques suivent une courbe exponentielle qui après 48 heures descend d'un pic de 2000 ng/ml à 5 ng/ml.

Une corrélation directe n'a pas été constatée 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, l'épirubicine a présenté un modèle de toxicités concordant avec un agent cytotoxique. Les organes principaux cibles de la toxicité suite à l'administration d'épirubicine à des animaux étaient le système hématolymphopoiétique, les voies gastro-intestinales, la peau, le cœur, les reins, le foie et les organes reproducteurs. Des cardiomyopathies conduisant à une insuffisance cardiaque congestive étaient observées fréquemment.

L'épirubicine s'est révélée toxique pour les organes reproducteurs mâles et femelles dans les études animales. Chez les rats mâles, l'administration d'épirubicine a provoqué des diminutions des dimensions/poids des testicules et/ou des épидидymides, et a réduit la spermatogénèse. 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.

L'épirubicine était embryotoxique et tératogène lorsqu'elle était administrée pendant la période d'organogénèse chez des rates gravides ; une incidence accrue d'anomalies viscérales était observée. Toutefois, des malformations n'ont pas été observées chez les lapins. Une toxicité reproductive s'est produite chez les animaux lorsque l'épirubicine était administrée à des doses inférieures aux doses recommandées chez l'homme, basées sur la surface corporelle.

L'épirubicine était génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*. Une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires était observée chez des rates après des doses intraveineuses uniques ou répétées d'épirubicine.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Acide chlorhydrique
- Chlorure de sodium
- Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Il n'est pas recommandé de mélanger Farmorubicine à d'autres médicaments dans la même perfusion. Des incompatibilités physico-chimiques ont été démontrées avec l'aminophylline, la céfalotine, la dexaméthasone, le fluorouracile, l'héparine et l'hydrocortisone. Il faut éviter un contact prolongé avec des solutions alcalines qui peuvent provoquer une hydrolyse du médicament.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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 d'équilibration à température ambiante contrôlée (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc halobutyle et opercule en aluminium par boîte. Onco-Tain® est le système de protection externe du flacon (film plastique de protection).

Farmorubicine 10 mg solution injectable contient 10 mg de chlorhydrate d'épirubicine.
Farmorubicine 50 mg solution injectable contient 50 mg de chlorhydrate d'épirubicine.
Farmorubicine 200 mg solution injectable contient 200 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

- **Mesures de protection pour le personnel hospitalier qui manipule la Farmorubicine**

En raison du caractère toxique de ce médicament, les mesures de protection suivantes sont recommandées:

- Le personnel doit avoir reçu une formation suffisante concernant l'utilisation des techniques correctes pour la reconstitution et la manipulation des cytostatiques.
- Les femmes enceintes membres du personnel ne peuvent pas manipuler cette médication.
- Le personnel qui manipule des cytostatiques doit appliquer les mesures les plus strictes afin d'éviter tout contact avec le produit ou toute inhalation: lunettes protectrices, longue blouse de protection et gants et masques à usage unique.

- Il faut désigner un endroit protégé pour la préparation (de préférence sous flux laminaire). La surface de travail doit être protégée par du papier absorbant plastifié à usage unique.
- Tous les objets utilisés pendant la préparation, l'administration ou le nettoyage, y compris les gants, doivent être jetés dans un sac de déchets à haut risque et être incinérés à haute température.

Lorsque du produit a suinté ou a fait des taches, cela doit être traité à l'aide d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium (1% de chlore libre), de préférence par immersion; ensuite, il faut traiter à l'eau. Tous les matériaux utilisés pour le nettoyage doivent être jetés comme indiqué ci-dessus.

Si le produit est entré accidentellement en contact avec la peau ou les yeux, ceux-ci doivent être immédiatement rincés abondamment. La peau doit être rincée soit avec de l'eau, soit avec de l'eau et du savon, soit avec une solution de bicarbonate de sodium; les yeux doivent être rincés avec une solution physiologique saline; il faut consulter un médecin.

Le produit doit être utilisé dans les 24 heures qui suivent la perforation du bouchon en caoutchouc: les restes de la solution du produit doivent être éliminés comme décrits ci-dessus.

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

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

Pfizer NV/SA
Boulevard de la Plaine, 17
1050 Bruxelles, Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Farmorubicine 10 mg solution injectable: BE192464; LU: 2010080849
Farmorubicine 50 mg solution injectable: BE192446; LU: 2010080851
Farmorubicine 200 mg solution injectable: BE225373; LU: 2010080852

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

A. Date de première autorisation :
Farmorubicine 10 mg solution injectable: 27/04/1998
Farmorubicine 50 mg solution injectable: 27/04/1998
Farmorubicine 200 mg solution injectable: 30/07/2001

B. Date de dernier renouvellement:
23/10/2009

résumé des caractéristiques du produit

24A30

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2026

24A30