

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Adriblastina 10 mg Ready To Use solution injectable
Adriblastina 20 mg Ready To Use solution injectable
Adriblastina 50 mg Ready To Use solution injectable
Adriblastina 200 mg Ready To Use solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le chlorhydrate de doxorubicine.

- Adriblastina 10 mg Ready To Use solution injectable contient 10 mg de chlorhydrate de doxorubicine par 5 ml (2 mg/ml).
- Adriblastina 20 mg Ready To Use solution injectable contient 20 mg de chlorhydrate de doxorubicine par 10 ml (2 mg/ml).
- Adriblastina 50 mg Ready To Use solution injectable contient 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine par 25 ml (2 mg/ml).
- Adriblastina 200 mg Ready To Use solution injectable contient 200 mg de chlorhydrate de doxorubicine par 100 ml (2 mg/ml).

Excipient à effet notoire:

Adriblastina 20 mg Ready To Use solution injectable contient 35 mg de sodium par flacon de 10 ml.

Adriblastina 50 mg Ready To Use solution injectable contient 88 mg de sodium par flacon de 25 ml.

Adriblastina 200 mg Ready To Use solution injectable contient 354 mg de sodium par flacon de 100 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adriblastina administrée seule ou en combinaison avec d'autres cytostatiques, est indiquée dans le traitement d'un grand nombre de cancers tels que les cancers mammaires, pulmonaires, de la vessie, thyroïdiens, gastriques et de l'ovaire, les ostéosarcomes et les sarcomes des tissus mous, les tumeurs de Wilms, la maladie d'Hodgkin, les lymphomes non-Hodgkiniens, les neuroblastomes et les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques.

L'administration intravésicale d'Adriblastina a donné des résultats positifs en traitement prophylactique (après résection transurétrale), et dans les traitements à visée thérapeutique des tumeurs superficielles de la vessie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée et durée de traitement :

La dose est habituellement calculée sur base de la surface corporelle. En cas de monothérapie la dose recommandée est de 60 à 75 mg/m² pour les adultes. La même dose est répétée avec un intervalle de 21 jours. La dose totale par cycle peut être répartie sur deux jours successifs.

Ajustement posologique :

En fonction du bilan hématologique

Le schéma de traitement doit également tenir compte de l'état hématologique du patient. En particulier une dose inférieure est recommandée pour les patients dont le fonctionnement de la moelle osseuse est réduit par une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge uniquement, mais des doses situées au bas de l'éventail général des doses en cas de monothérapie (60 à 75 mg/m² par voie IV tous les 21 jours) peuvent être utilisées chez les patients présentant des réserves insuffisantes de moelle osseuse en raison de leur âge avancé.

En cas d'insuffisance hépatique

Comme l'excrétion se passe essentiellement via le foie, la dose doit être diminuée chez les patients dont la fonction hépatique est réduite et ceci 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), et sera réduite de 75 % en cas de diminution sévère de la fonction hépatique (bilirubine > 3 mg/100 ml). La doxorubicine ne peut pas être administrée à des patients présentant des troubles hépatiques graves (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Chez les enfants, un dosage de 30 mg/m² par jour en I.V. pendant 3 jours consécutifs a été suggéré. La même dose est répétée toutes les quatre semaines.

Chez les patients obèses ou chez les patients subissant une infiltration néoplasique de la moelle osseuse

Chez les patients obèses et les patients subissant une infiltration néoplasique de la moelle osseuse, il faut envisager d'administrer des doses initiales plus faibles ou d'intercaler des intervalles plus longs entre les cycles (voir rubrique 4.4).

Association à d'autres produits antitumoraux

La dose doit également être adaptée quand Adriblastina est utilisée en combinaison avec d'autres produits antitumoraux. En cas de polychimiothérapie, Adriblastina ne peut pas être mélangée avec d'autres cytostatiques.

Mode d'administration

Instillation vésicale

Dans l'instillation intravésicale le traitement habituel est 50 mg dans 50 ml de solution saline. Cette solution reste dans la vessie pendant 1 heure. En cas de toxicité locale (cystite chimique), la dose doit être instillée dans 50 à 100 ml de solution saline. Cette administration est répétée chaque semaine pendant le premier mois et ensuite chaque mois pendant un an. Pendant l'instillation, il faut faire tourner le patient pour que la muqueuse vésicale entre largement en contact avec la solution. Il faut conseiller au patient de ne pas boire pendant les 12 heures qui précèdent le traitement. Il faut également lui donner comme instruction d'uriner à la fin de l'instillation.

Voie intraveineuse

La solution d'Adriblastina Ready To Use, administrée par voie intraveineuse, doit être injectée en au moins 3 minutes et en maximum 10 minutes dans la tubulure d'une perfusion de solution saline physiologique. Cette méthode diminue le risque de thrombose et celui d'extravasation qui peut entraîner une cellulite sévère et une nécrose tissulaire.

L'injection dans des petits vaisseaux sanguins ou une injection répétée dans le même vaisseau peut provoquer une sclérose veineuse (voir rubrique 4.4).

En cas d'administration par un cathéter implanté stérilement, il faut veiller à rincer le cathéter avec une solution saline physiologique entre l'administration d'héparine et celle d'Adriblastina (voir rubrique 6.2).

Un traitement prophylactique avec des antiémétiques est recommandé (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Les contre-indications à l'administration I.V. sont :
 - myélosuppression persistante ou stomatite sévère due à des traitements cytotoxiques antérieurs ;
 - présence d'une infection généralisée ;
 - troubles sévères de la fonction hépatique ;
 - présence ou antécédents d'arythmies sévères ou d'insuffisance myocardique ; antécédents d'infarctus myocardique ;
 - traitements antérieurs à la doxorubicine, la daunorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine et/ou autres anthracyclines et anthracènediones jusqu'aux doses cumulatives maximales ;
 - hypersensibilité à la doxorubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres anthracyclines ou anthracènediones (voir rubrique 4.4) ;
 - allaitement (voir rubrique 4.6).
- Contre-indications à l'utilisation intravésicale :

- tumeurs invasives ayant pénétré dans la paroi vésicale ;
- infections urinaires ;
- inflammation de la vessie ;
- hématurie ;
- problèmes de cathétérisation ;
- hypersensibilité à la doxorubicine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres anthracyclines ou anthracènediones (voir rubrique 4.4) ;
- allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Comme tous les produits antimitotiques, Adriblastina doit uniquement être administré sous la surveillance d'un médecin reconnu et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie cytostatique.

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

La clairance systémique de la doxorubicine est diminuée chez les patients obèses (c'est-à-dire les patients pesant plus de 130 % de leur poids idéal) ; ces patients doivent être suivis de très près lors d'un traitement avec des doses complètes (voir rubrique 4.2).

Le traitement initial à Adriblastina doit être précédé d'une surveillance attentive d'un certain nombre de paramètres de laboratoire et de la fonction cardiaque. Pendant chaque cycle de traitement, les patients doivent être contrôlés fréquemment et attentivement.

Fonction cardiaque

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

Effets précoces (ou aigus)

La cardiotoxicité aiguë d'Adriblastina comporte principalement une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'ECG, par exemple des modifications non-spécifiques du segment ST ou de l'onde T. Par contre, des tachyarythmies telles que contractions ventriculaires précoces, tachycardie ventriculaire, bradycardie, ainsi que bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche (bloc d'arborisation) ont aussi déjà été signalés. A l'exception des dysrythmies cardiaques malignes, ces effets n'ont pas de valeur prédictive pour le développement ultérieur d'une cardiotoxicité différée et ils ne sont généralement pas considérés comme une indication pour arrêter le traitement.

Effets tardifs (ou différés)

Une cardiotoxicité différée se développe principalement pendant le traitement à Adriblastina et jusqu'à deux à trois mois après le traitement, mais elle peut également se produire plus tard (plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin du traitement).

La cardiotoxicité différée se manifeste par des symptômes et des signes de dysfonction ventriculaire (réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive, potentiellement fatale, tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème (des chevilles), cardiomégalie, hépatomégalie, oligurie, ascite, effusion pleurale et rythme de galop. La cardiomyopathie induite par les anthracyclines s'accompagne d'une réduction persistante du voltage du QRS et d'un allongement supérieur aux limites normales de l'intervalle systolique (PEP/LVET) et d'une réduction de la fraction d'éjection. On a également rapporté des effets subaigus tels que péricardite/myocardite. Une insuffisance cardiaque congestive potentiellement létale est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et elle constitue la toxicité cumulative dose-limitante du médicament.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement à Adriblastina et doit être contrôlée pendant toute la durée du traitement afin de prévenir le risque de lésion cardiaque grave. Ce risque peut être réduit en contrôlant régulièrement la FEVG pendant le traitement et en arrêtant immédiatement la doxorubicine aux premiers signes de lésion. Bien que la biopsie endomyocardique soit considérée comme la méthode diagnostique la plus indiquée pour détecter une cardiomyopathie induite par une anthracycline, cet examen invasif ne se réalise pas facilement en routine. La méthode quantitative adéquate pour une évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) est l'échocardiographie (ECHO) ou les méthodes radioisotopiques (« multi-gated radionuclide angiography » (MUGA)). Une évaluation de routine de la fonction cardiaque par électrocardiogramme (ECG) ou par MUGA ou par ECHO est conseillée, surtout chez les patients présentant un risque de cardiotoxicité accrue. Des évaluations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées surtout lorsque des doses cumulatives élevées d'anthracyclines sont administrées. La technique utilisée pour l'évaluation doit être maintenue constante pendant le suivi. Les modifications de l'ECG sont habituellement caractéristiques d'une toxicité transitoire, mais une réduction du voltage du QRS ou un allongement au-delà des limites normales de l'intervalle systolique peuvent, tout comme une réduction de la FEVG, être caractéristiques d'une cardiomyopathie typique induite par une anthracycline. Pour que le traitement médicamenteux soit efficace, il est important de diagnostiquer précocement les lésions myocardiques.

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

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque sont une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie préalable ou simultanée de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines/anthracènediones et l'utilisation simultanée de médicaments ayant la capacité de supprimer la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques (par ex. le trastuzumab). Les anthracyclines, y compris la doxorubicine, ne doivent pas être administrés en combinaison avec d'autres agents cardiotoxiques, à moins que la fonction cardiaque du patient soit surveillée.

soigneusement (voir rubrique 4.5). Les patients qui reçoivent des anthracyclines après avoir arrêté un traitement avec d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux qui ont de longues demi-vies comme le trastuzumab, peuvent aussi courir un plus grand risque de développer une cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est variable. Le trastuzumab peut rester dans la circulation jusqu'à 7 mois. Les médecins doivent par conséquent éviter si possible une thérapie basée sur des anthracyclines jusqu'à 7 mois après avoir arrêté le trastuzumab. Si ce n'est pas possible, une surveillance minutieuse de la fonction cardiaque du patient est recommandée.

La fonction cardiaque doit être minutieusement contrôlée chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez les patients présentant ces facteurs de risque. Néanmoins, une cardiotoxicité causée par la doxorubicine peut se produire avec de plus faibles doses cumulatives de doxorubicine, indépendamment de la présence ou de l'absence de ces facteurs de risque. Chez les patients dont la fonction cardiaque est perturbée, il faut soigneusement mettre en balance l'utilité de la poursuite du traitement et le risque éventuel.

Population pédiatrique

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

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

Toxicité hématologique et médullaire

Comme d'autres substances cytotoxiques, la doxorubicine peut provoquer une myélosuppression.

Les profils hématologiques doivent être déterminés avant et pendant chaque cycle de traitement à la doxorubicine ; ils doivent comporter des déterminations totales et différentielles des globules blancs (WBC), des globules rouges et des plaquettes. Une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversibles et dose-dépendantes constituent la manifestation la plus importante de la toxicité hématologique de la doxorubicine et la toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie peuvent être graves (et elles sont habituellement plus graves dans le cas des schémas comportant des doses élevées). La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement leur nadir entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour d'administration ; les nombres de leucocytes et de neutrophiles reviennent habituellement à des valeurs normales vers le 21^{ème} jour chez les patients dont la moelle osseuse présente une capacité normale de régénération. Lorsqu'il se produit une suppression sévère de la moelle osseuse, un soutien médullaire adapté (cellules souches périphériques et/ou facteurs stimulant les colonies [CSF]) peut s'avérer nécessaire. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi se manifester. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère sont de la fièvre, des infections, une septicémie, un choc septique, une hémorragie,

une hypoxie tissulaire ou le décès. Des antibiotiques intraveineux doivent être administrés immédiatement lorsqu'il se produit une neutropénie fébrile.

Leucémie secondaire

Une leucémie myéloïde aiguë secondaire, avec ou sans phase préleucémique, a été rapportée chez des patients traités simultanément avec des anthracyclines. Une leucémie secondaire se produit plus fréquemment lorsque ces médicaments sont administrés en combinaison avec des substances antinéoplasiques qui endommagent l'ADN, lorsque les patients ont été lourdement prétraités par des médicaments cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. Ces leucémies peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans.

Carcinogenèse et mutagenèse, perturbation de la fertilité (voir rubrique 4.6)

La doxorubicine s'est révélée génotoxique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*. On a rapporté une incidence accrue de tumeurs mammaires chez des rates, et une tendance au ralentissement ou à l'arrêt de la maturation folliculaire a été observée chez des chiens femelles.

Chez la femme, la doxorubicine peut provoquer une infertilité pendant la durée de son administration. Elle peut provoquer une aménorrhée. L'ovulation et les règles semblent réapparaître après l'arrêt du traitement, bien qu'il puisse se produire une ménopause prématurée.

Dans des études animales, la doxorubicine était nocive pour les organes reproducteurs mâles, entraînant une atrophie testiculaire, une dégénérescence diffuse des tubules séminifères et une hypospermie.

La doxorubicine est mutagène et peut provoquer une lésion chromosomique aux spermatozoïdes humains. L'oligospermie et l'azoospermie peuvent être permanentes ; on a cependant rapporté que dans certains cas, le nombre de spermatozoïdes revenait à des valeurs normales. Cela peut se produire plusieurs années après la fin du traitement.

Toxicité embryo-fœtale

La doxorubicine peut provoquer une génotoxicité. Une contraception efficace est nécessaire pour les patients, hommes et femmes, pendant le traitement et pendant une période qui suit la fin du traitement par la doxorubicine. Il convient de conseiller aux patients souhaitant avoir des enfants après la fin du traitement de passer une consultation génétique, si cela est indiqué et disponible (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Toxicité gastro-intestinale

Une mucosite (surtout une stomatite, moins souvent une œsophagite) peut se produire chez les patients traités par Adriblastina. Les signes et symptômes cliniques d'une mucosite comprennent une douleur ou une sensation irritante, un érythème, des érosions-ulcérations (souvent sur l'ensemble de la face latérale de la langue et sur les muqueuses sublinguales), des saignements et des infections. Une stomatite se produit en général rapidement après l'administration du médicament et peut, dans des cas graves, évoluer

vers des ulcérations muqueuses en quelques jours, mais le plus souvent elle guérit vers la troisième semaine du traitement. Il peut se produire des nausées, des vomissements et, occasionnellement, de la diarrhée et une douleur abdominale. Des cas graves de vomissements et de diarrhée peuvent provoquer une déshydratation.

Les nausées et les vomissements peuvent être évités ou atténués par l'administration d'un traitement antiémétique approprié.

Des ulcérations et une nécrose du côlon, en particulier du caecum, ont été décrites chez des patients atteints de leucémie non lymphoblastique aiguë, traités par un cycle de 3 jours de doxorubicine associée à la cytarabine. Celles-ci peuvent provoquer des hémorragies ou des infections sévères, parfois mortelles.

Fonction hépatique

Comme le système hépatobiliaire est la voie principale d'élimination de la doxorubicine, une élimination ralentie du médicament peut se manifester en cas d'une fonction hépatique réduite ou d'un trouble d'écoulement biliaire et ceci avec un renforcement de la toxicité générale.

Par conséquent la fonction hépatique (bilirubine, AST, ALT, phosphatase alcaline) doit être évaluée avant et, si possible, pendant le traitement à Adriblastina et le dosage doit être diminué chez les patients souffrant des perturbations de la fonction hépatique. Les directives généralement utilisées pour la réduction des doses dans le cas des perturbations de la fonction hépatique sont basées sur les données suivantes :

<u>Bilirubine sérique</u>	<u>Réduction de la dose</u>
1.2 - 3.0 mg/100 ml	50 %
3.1 - 5.0 mg/100 ml	75 %

Voir également rubrique 4.2.

La doxorubicine ne peut pas être administrée à des patients présentant des troubles hépatiques graves (voir rubrique 4.3).

Effets au site d'injection

Une phlébosclérose peut résulter d'une injection dans un petit vaisseau ou d'injections répétées dans la même veine. Le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection peut être minimisé en suivant la procédure recommandée (voir rubrique 4.2). Des stries érythémateuses le long de la veine perfusée ne sont pas inhabituelles et peuvent précéder une phlébite ou une thrombophlébite locale.

Extravasation

L'extravasation de la doxorubicine lors d'une injection I.V. peut provoquer une douleur locale, des endommagements tissulaires sévères (vésication, cellulite grave) et une nécrose tissulaire sévère. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestaient pendant l'administration intraveineuse d'Adriblastina, l'administration du médicament doit être immédiatement arrêtée ; les mesures nécessaires pour traiter l'extravasation doivent être démarrées immédiatement. Pour minimiser le risque d'extravasation et pour être sûr que la veine a été rincée convenablement après

l'administration du médicament, il est conseillé d'administrer le médicament via la tubulure d'une perfusion correcte d'une solution saline physiologique après avoir vérifié que l'aiguille était correctement introduite et fixée.

Autres

Syndrome de lyse tumorale : la doxorubicine peut renforcer la toxicité d'autres thérapies anticancéreuses. Une aggravation de la cystite hémorragique induite par la cyclophosphamide et une hépatotoxicité accrue de la 6-mercaptopurine ont été décrites. La toxicité induite par l'irradiation (myocarde, muqueuse, peau et foie) peut également être augmentée.

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

La doxorubicine peut induire une hyperuricémie à la suite d'un catabolisme important des purines, qui accompagne la lyse rapide des cellules néoplasiques induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Par conséquent les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate calcique et de créatinine doivent être évalués après le traitement initial. Une hydratation, une alcalinisation de l'urine et une prophylaxie par allopurinol pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimaliser les complications éventuelles du syndrome de lyse tumorale.

Adriblastina peut donner une couleur rouge aux urines. Les patients doivent en être avertis et ceci ne doit pas les inquiéter.

Effets immunosuppresseurs/ Sensibilité accrue aux infections :

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des personnes immunocompromises par des agents chimiothérapeutiques, y compris la doxorubicine, peut donner lieu à des infections graves ou fatales. La vaccination par un vaccin vivant doit être évitée chez les personnes qui reçoivent la doxorubicine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; la réponse à de tels vaccins peut cependant être diminuée.

Réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité :

L'alopécie et l'interruption de la croissance de la barbe sont fréquentes. Cet effet indésirable est habituellement réversible ; la repousse est totale dans les 2-3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Des bouffées de chaleur, une hyperpigmentation de la peau et des ongles, une photosensibilité et une hypersensibilité de la peau irradiée (« dermite de rappel ») sont également possibles.

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire. De l'urticaire et une anaphylaxie ont été décrites chez des patients traités à la doxorubicine ; les signes ou symptômes de ces réactions peuvent varier de l'éruption cutanée et du prurit à la fièvre,

aux frissons et au choc. Le « syndrome main-pied » (érythrodysesthésie palmoplantaire ou acroérythème) a également été rapporté.

Mises en garde complémentaires et précautions pour l'administration par voie intravésicale

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

Excipient à effet notoire :

Adriblastina 10 mg Ready To Use solution injectable contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par flacon de 5 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Adriblastina 20 mg Ready To Use solution injectable contient 35 mg de sodium par flacon de 10 ml. Ce qui équivaut à 2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

Adriblastina 50 mg Ready To Use solution injectable contient 88 mg de sodium par flacon de 25 ml. Ce qui équivaut à 4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

Adriblastina 200 mg Ready To Use solution injectable contient 354 mg de sodium par flacon de 100 ml. Ce qui équivaut à 18% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

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

Interactions souhaitées

Dans le cadre d'une polychimiothérapie, Adriblastina est administré en association avec d'autres agents antitumoraux. Des traitements diminuant les effets indésirables (antiémétiques) y sont habituellement associés.

Interactions indésirables

Adriblastina est essentiellement utilisé en association avec d'autres médicaments cytotoxiques où une toxicité cumulative peut apparaître, surtout en ce qui concerne les effets médullaires et hématologiques et les effets gastro-intestinaux. En outre, l'administration simultanée d'Adriblastina avec d'autres agents antitumoraux connus pour être potentiellement cardiotoxiques (5-fluorouracil, cyclophosphamide, cisplatine et taxanes, par exemple), ou avec d'autres produits cardio-actifs (antagonistes calciques, par exemple) ou avec des traitements radiothérapiques (essentiellement après irradiation du péricarde ou du médiastin) exige une surveillance attentive de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

Adriblastina est largement métabolisé par le foie. Des traitements simultanés qui influencent la fonction hépatique peuvent modifier le métabolisme, la pharmacocinétique et l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité d'Adriblastina.

L'induction des enzymes hépatiques par les barbituriques peut induire un métabolisme plus rapide d'Adriblastina et donc provoquer une activité réduite.

La cimetidine pourrait potentialiser l'effet de la doxorubicine via un mécanisme de compétition.

Le paclitaxel peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la doxorubicine et/ou de ses métabolites lorsqu'il est administré avant la doxorubicine. Certaines données indiquent que cet effet est mineur lorsque l'anthracycline est administrée avant le paclitaxel.

La doxorubicine est un substrat majeur des cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2D6, et de la P-glycoprotéine (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec des inhibiteurs de CYP3A4, CYP2D6, et/ou P-gp (streptomycine et verapamil), résultant en une augmentation de la concentration et de l'effet clinique de la doxorubicine.

L'addition de cyclosporine à la doxorubicine peut résulter en une augmentation de l'AUC pour les deux substances, pouvant être due à une diminution de la clairance des substances de départ et à une diminution du métabolisme du doxorubicinol. Des articles de littérature suggèrent que l'addition de cyclosporine à la doxorubicine résulte en une toxicité de plus profonde et prolongée que celle de la doxorubicine seule. Un coma et/ou des crises d'épilepsie ont également été décrits.

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

L'utilisation concomitante de doxorubicine et de warfarine peut entraîner un risque accru d'INR élevés et de saignements consécutifs. Une réduction de la dose de warfarine peut être nécessaire avec une surveillance étroite de l'INR.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La doxorubicine a des effets pharmacologiques nocifs sur la grossesse et a été associée à des lésions touchant le fœtus/nouveau-né. En raison du potentiel embryotoxique de la doxorubicine, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (en particulier au cours du premier trimestre), sauf en cas de nécessité absolue. Les études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Si une femme reçoit de la doxorubicine pendant la grossesse ou démarre une grossesse lors de la prise de ce médicament, elle doit être avertie du risque potentiel pour le fœtus.

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 une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois et 10 jours après la dernière dose. Il doit être conseillé aux hommes ayant une partenaire féminine en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par doxorubicine et pendant au moins 3 mois et 10 jours après la dernière dose (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La doxorubicine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque de réactions graves à la doxorubicine chez le nourrisson, les femmes ne peuvent pas allaiter pendant qu'elles sont traitées par doxorubicine et pendant au moins 10 jours après la dernière dose.

Fertilité

Etant donné que la doxorubicine est mutagène, comme la plupart des autres agents antitumoraux, elle peut induire des lésions chromosomiques dans les cellules germinatives humaines. Les hommes et les femmes doivent demander des conseils sur la préservation de la fertilité avant le traitement.

Les études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés et associés à la doxorubicine sont listés ci-dessous selon le système MedDRA par classe d'organes et fréquences. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$ à $\leq 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$ à $\leq 0,1\%$) ; très rare ($\leq 0,01\%$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau d'effets indésirables

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Septicémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloblastique aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquence indéterminée	Déshydratation, hyperuricémie
Affections oculaires	

Fréquent	Conjonctivite
Fréquence indéterminée	Kératite, larmoiement augmenté
Affections cardiaques	
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive, tachycardie sinusale
Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire, tachyarythmies, bloc de branche
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thromboembolie
Fréquence indéterminée	Choc, hémorragie, thrombophlébite, phlébite, bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Mucosite/stomatite, diarrhée, nausées/vomissements
Fréquent	Œsophagite, douleur abdominale
Fréquence indéterminée	Hémorragies gastro-intestinales, érosions gastriques, colite, hyperpigmentation de la muqueuse orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire ou acroérythème), alopecie et interruption de la croissance de la barbe
Fréquent	Urticaire, éruption, hyperpigmentation de la peau et des ongles
Fréquence indéterminée	Réaction de photosensibilité, hypersensibilité de la peau irradiée (« radiation recall reactions » ou dermite de rappel), prurit, modifications cutanées
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Coloration rouge de l'urine ^a
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, oligospermie, azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Asthénie, fièvre, frissons
Fréquent	Réaction au site d'administration
Fréquence indéterminée	Malaise
Investigations	
Très fréquent	Fraction d'éjection réduite, anomalies de l'ECG, modifications des taux de transaminases, prise de poids ^b
^a Pendant 1 ou 2 jours après l'administration	
^b Rapporté chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce recevant un traitement adjuvant à base de doxorubicine (essai NSABP B-15)	

Affections cardiaques : tachycardie ventriculaire, bradycardie

Affections vasculaires : hypoxie tissulaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : toxicité locale

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.fagg.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 de doxorubicine entraîne une myélosuppression sévère (essentiellement leucopénie et thrombocytopénie), des effets gastro-intestinaux (essentiellement une inflammation des muqueuses) et des anomalies cardiaques aiguës. Après administration d'une dose unique très élevée d'Adriblastina, une dégénérescence myocardique peut apparaître dans les 24 heures et une myélosuppression sévère dans les 10 à 14 jours. Le traitement du surdosage aigu implique l'hospitalisation du patient et son isolement en chambre stérile, l'administration intraveineuse d'antibiotiques, la transfusion de granulocytes et de plaquettes et le traitement des symptômes de toxicité gastro-intestinale et cardiaque. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques peut être envisagée.

Le surdosage chronique, quand la dose cumulative totale dépasse les 550 mg/m², augmente le risque de cardiomyopathie et peut provoquer une insuffisance cardiaque congestive (CHF). Avec d'autres anthracyclines, une décompensation cardiaque tardive est observée jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement suite à un surdosage. Les patients doivent être observés scrupuleusement ; aux premiers signes d'une décompensation cardiaque, ils doivent recevoir un traitement classique aux préparations digitaliques, des diurétiques, des vasodilatateurs périphériques et IECA.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines, *Code ATC :* L01DB01

Mécanisme d'action

Adriblastina (chlorhydrate de doxorubicine) est un antibiotique de synthèse cytostatique, appartenant à la famille des anthracyclines, qui pénètre rapidement dans les cellules en culture et se fixe sélectivement aux structures nucléaires, provoquant une perturbation immédiate du processus mitotique et entraînant une inhibition de la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN).

Effets pharmacodynamiques

La doxorubicine a été testée sur diverses tumeurs expérimentales et s'est révélée particulièrement active contre le cancer mammaire (aussi bien la forme transplantée que la forme spontanée) de la souris, le sarcome 180 (forme solide ou ascitique) et la tumeur d'Ehrlich. La doxorubicine était probablement active sur les tumeurs lymphoïdes (leucémies et lymphomes de la souris).

Efficacité clinique

L'efficacité des schémas contenant de la doxorubicine dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce a été établie principalement à partir des données recueillies dans une méta-analyse publiée en 1998 par le *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG). L'EBCTCG obtient les données primaires sur toutes les études pertinentes, publiées et non publiées, sur le cancer du sein précoce et met régulièrement à jour ces analyses. Les critères d'évaluation principaux des essais portant sur la chimiothérapie adjuvante étaient la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG). Les méta-analyses ont permis de comparer le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile (CMF) à l'absence de chimiothérapie (19 essais incluant 7 523 patients) et de comparer des schémas contenant de la doxorubicine avec le CMF comme témoin actif (6 essais incluant 3 510 patients). Les estimations combinées de la SSR et de la SG de ces essais ont été utilisées pour calculer l'effet du CMF par rapport à l'absence de traitement. Le rapport de risque pour la SSR avec le CMF par rapport à l'absence de chimiothérapie était de 0,76 (IC à 95 % : 0,71-0,82) et pour la SG il était de 0,86 (IC à 95 % : 0,80-0,93). D'après une estimation prudente de l'effet du CMF (limite de confiance à 95 % bilatérale inférieure du rapport de risque) et la rétention à 75 % de l'effet du CMF sur la SSR, il a été déterminé que les schémas contenant la doxorubicine seraient considérés comme non inférieurs au CMF si la limite de confiance à 95 % bilatérale supérieure du rapport de risque était inférieure à 1,06, c'est-à-dire pas plus de 6 % pire que le CMF. Un calcul similaire pour la SG nécessiterait une marge de non-infériorité de 1,02.

Six (6) essais randomisés dans la méta-analyse EBCTCG ont comparé les schémas contenant de la doxorubicine au CMF. Au total, 3 510 femmes atteintes d'un cancer du sein précoce affectant les ganglions lymphatiques axillaires ont fait l'objet d'une évaluation ; environ 70 % d'entre elles étaient préménopausées et 30 %, ménopausées. Au moment de la méta-analyse, 1 745 premières récurrences et 1 348 décès étaient survenus. Les analyses ont démontré que les schémas contenant de la doxorubicine conservaient au moins 75 % de l'effet adjuvant historique du CMF sur la SSR et qu'ils étaient efficaces. Le rapport de

risque pour la SSR (dox : CMF) était de 0,91 (IC à 95 % : 0,82-1,01) et pour la SG, de 0,91 (IC à 95 % : 0,81-1,03). La plus vaste des 6 études dans la méta-analyse EBCTCG, un essai multicentrique, en ouvert et randomisé (NSABP B-15), a été menée auprès d'environ 2 300 femmes (80 % préménopausées ; 20 % ménopausées) atteintes d'un cancer du sein précoce affectant les ganglions lymphatiques axillaires. Dans cet essai, 6 cycles de CMF standard ont été comparés à 4 cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide (AC) et 4 cycles d'AC suivis de 3 cycles de CMF. Aucune différence statistiquement significative en termes de SSR ou de SG n'a été observée.

Pour la sécurité clinique, voir rubrique 4.8.

Population pédiatrique

L'utilisation de la doxorubicine dans la population pédiatrique est bien établie. La dose, la fréquence et le nombre de cycles peuvent varier selon le protocole et la phase de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration de doxorubicine en perfusion I.V. continue (pendant 48 à 96 heures ou pendant 21 jours) les taux plasmatiques maximaux sont fortement réduits en relation avec la durée de la perfusion.

Lors de l'instillation vésicale, la doxorubicine pénètre dans les couches superficielles de la muqueuse vésicale. En général les taux plasmatiques restent en dessous de 2 ng/ml.

Distribution

Après administration I.V. chez des patients dont les fonctions hépatique et rénale sont normales, le taux plasmatique de doxorubicine diminue d'une manière tri-exponentielle caractérisée par une première phase de distribution très rapide et une dernière phase d'élimination lente. La doxorubicine est liée aux protéines plasmatiques de façon modérée (environ 60 %).

Biotransformation

La doxorubicine est largement métabolisée par le foie.

Les taux plasmatiques du principal métabolite actif, le doxorubicinol, sont toujours inférieurs et évoluent parallèlement à ceux du produit inchangé.

Élimination

La longue demi-vie d'élimination après administration systémique est la conséquence d'un grand volume de distribution de la doxorubicine dans les tissus. L'excrétion biliaire, qui est

la voie d'élimination la plus importante, correspond sur une période de 7 jours à 40-50 % de la dose administrée.

Linéarité/non-linéarité

Aucune information disponible

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une relation directe entre les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, la doxorubicine présentait un profil de toxicité compatible avec celui d'agents cytotoxiques, en particulier concernant le système hémolymphopoïétique, le tube digestif, la peau et les testicules. Des cardiomyopathies entraînant une insuffisance cardiaque congestive étaient fréquemment observées. La doxorubicine s'est révélée embryotoxique lors de l'administration en période d'organogenèse chez des rates et des lapines gestantes et était tératogène chez les rats, avec une incidence accrue d'anomalies viscérales et squelettiques. La doxorubicine était toxique pour les organes reproducteurs mâles dans les études animales, produisant une atrophie testiculaire, une dégénérescence diffuse des tubes séminifères et une hypospermie. La doxorubicine a réduit la fertilité des femelles et s'est révélée toxique tant pour les mères que les fœtus lors de l'administration en période d'accouplement, de grossesse et de lactation. Une toxicité reproductive s'est produite chez des animaux lors de l'administration de doxorubicine à des doses inférieures aux doses recommandées chez l'humain en fonction de la surface corporelle.

La doxorubicine était génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*. Une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires a été observée chez des rats après l'administration intraveineuse de doses uniques ou répétées de doxorubicine.

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 Adriblastina avec d'autres médicaments dans la même perfusion, notamment avec le fluorouracile car il y a un risque de formation d'un précipité.

Des incompatibilités physico-chimiques ont été démontrées avec l'aminophylline, la céfalotine, la dexaméthasone, le fluorouracil, l'héparine et l'hydrocortisone. Le contact prolongé avec des solutions alcalines, qui peuvent provoquer l'hydrolyse du produit, doit être évité.

En cas d'administration par un cathéter implanté stérilement, il faut veiller à rincer le cathéter avec une solution saline physiologique entre l'administration d'héparine et celle d'Adriblastina.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 °C) et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Adriblastina 10, 20, 50 et 200 mg Ready To Use solution injectable : boîte de 1 flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et un opercule en aluminium avec un couvercle « flip-off » en plastique de 5 ml (=10 mg), 10 ml (=20 mg), 25 ml (=50 mg) ou 100 ml (=200 mg).

Onco-Tain® est le système de protection externe du flacon (film plastique de protection).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- **Mesures de protection destinées au personnel hospitalier qui manipule Adriblastina :**

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

- Le personnel doit être suffisamment formé à l'utilisation des techniques correctes pour la manipulation des cytostatiques.
- Les membres du personnel qui sont enceintes ne peuvent pas manipuler ce produit.
- Le personnel qui manipule des cytostatiques doit appliquer les mesures les plus strictes pour éviter le contact avec le produit ou son inhalation : lunettes de protection, longue blouse protectrice, gants et masque jetables.
- Un endroit isolé doit être prévu pour la préparation (de préférence sous flux d'air laminaire). La surface de travail doit être protégée à l'aide de papier absorbant plastifié jetable.
- Tout le matériel utilisé lors de la préparation, l'administration ou le nettoyage, y compris les gants, doit être jeté dans un sac pour déchets à haut risque et incinéré à haute température.

- S'il y a eu une fuite ou un déversement du produit, ceci doit être traité à l'aide d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium (1 % de chlore libre), de préférence par immersion ; ensuite traiter à l'eau.
- Tous les matériaux utilisés pour le nettoyage doivent être éliminés comme décrit ci-dessus.
- Si le produit est accidentellement entré en contact avec la peau, celle-ci doit être immédiatement rincée, soit à l'eau et au savon, soit avec une solution de bicarbonate de sodium ; par contre il ne faut pas frotter la peau avec une brosse.
- En cas de contact avec les yeux, soulevez la paupière et rincez l'œil avec des quantités abondantes d'eau pendant au moins 15 minutes. Ensuite, consultez un médecin.
- Lavez-vous toujours les mains après avoir retiré vos gants.
- Le produit doit être utilisé dans les 24 heures suivant la perforation du bouchon en caoutchouc ; on éliminera tous les restes non-utilisés de la solution du produit comme décrit 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

- Adriblastina 10 mg Ready To Use solution injectable : BE146571; LU:2008029698
- Adriblastina 20 mg Ready To Use solution injectable : BE146587; LU:2008029699
- Adriblastina 50 mg Ready To Use solution injectable : BE146596; LU:2008029701
- Adriblastina 200 mg Ready To Use solution injectable : BE146562; LU:2008029700

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

Date de première autorisation :

Adriblastina 10 mg, 20 mg, 50 mg, 200 mg Ready To Use solution injectable : 14/02/89

Date de dernier renouvellement :

18/01/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2024

Approbation : 02/2026

24E06