

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **IDAMYCIN**\*

Chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant

Fioles de 5 mg et de 10 mg

et

Capsules de chlorhydrate d'idarubicine

à 5 mg, à 10 mg et à 25 mg

### Pr **IDAMYCIN**\* PFS

Chlorhydrate d'idarubicine injectable

1 mg/mL (fioles de 5 mL, de 10 mL et de 20 mL)

Antinéoplasique

Pfizer Canada Inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

\* M.C. de Pharmacia & Upjohn S.P.A  
Pfizer Canada Inc., licencié  
© Pfizer Canada Inc., 2006

Date de révision :  
4 juillet 2006

N° de contrôle : 100257

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
TOXICITÉ .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	23
TOXICOLOGIE .....	25
BIBLIOGRAPHIE.....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

## IDAMYCIN\*

Chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant

Capsules de chlorhydrate d'idarubicine

## IDAMYCIN\* PFS

Chlorhydrate d'idarubicine injectable

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

**AVERTISSEMENT** : IDAMYCIN ET IDAMYCIN PFS SONT DES MÉDICAMENTS PUISSANTS QUI NE DOIVENT ÊTRE ADMINISTRÉS QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN CONNAISSANT BIEN L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASIQUES (**VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). IL FAUT EFFECTUER RÉGULIÈREMENT LA NUMÉRATION GLOBULAIRE ET LE DOSAGE DES ENZYMES HÉPATIQUES PENDANT LE TRAITEMENT. LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE, SURTOUT CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, CHEZ LES PATIENTS AYANT ÉTÉ TRAITÉS PAR UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU UNE ANTHRACÈNE À DES DOSES CUMULATIVES ÉLEVÉES, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE.

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Parentérale	Poudre stérile lyophilisée en fioles de 5 et de 10 mg (1 mg/mL après reconstitution)	Lactose  <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

Parentérale	Solution pour injection dosée à 1 mg/mL ( fioles de 5, de 10 et de 20 mL)	<i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
Orale	Capsules à 5, à 10 et à 25 mg	<i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

### Injection

IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) et IDAMYCIN PFS (chlorhydrate d'idarubicine injectable) sont indiqués dans :

- la leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) chez les adultes, pour induire une rémission soit en traitement de première intention, soit en présence de récurrence ou d'échec thérapeutique;
- la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) comme traitement de deuxième intention chez les adultes et les enfants.

### Capsules

IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) est indiqué dans :

- la leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) chez les adultes, pour induire une rémission soit en traitement de première intention, soit en présence de récurrence ou d'échec thérapeutique, et ce, dans tous les cas où la voie intraveineuse paraît inadéquate.

IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) peut être inclus dans des traitements chimiothérapeutiques combinés comprenant d'autres agents cytotoxiques.

**Enfants :** IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS sont indiqués dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) comme traitement de deuxième intention chez les enfants.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans le cadre d'un traitement d'induction, les cas d'insuffisance cardiaque, d'arythmie grave, de douleurs thoraciques, d'infarctus du myocarde et de diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été plus fréquents chez les patients de plus de 60 ans que chez les patients plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, TOXICITÉ et EFFETS INDÉSIRABLES*).

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'idarubicine ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Hypersensibilité à d'autres anthracyclines ou aux anthracènediones comme le chlorhydrate d'épirubicine (PHARMORUBICIN), le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C
- Infections non maîtrisées
- Suppression médullaire marquée et persistante induite par une radiothérapie ou un traitement antitumoral antérieur
- Insuffisance hépatique grave
- Insuffisance rénale grave
- Insuffisance myocardique grave
- Survenue récente d'un infarctus du myocarde
- Arythmies graves
- Antécédents de cardiopathie grave
- Prise antérieure de doses cumulatives maximales d'idarubicine, de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'anthracènediones et/ou d'autres anthracyclines (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

IDAMYCIN ET IDAMYCIN PFS SONT DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS SOUS LA DIRECTION DE MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS EN CHIMIOTHÉRAPIE.

IDAMYCIN ET IDAMYCIN PFS NE DOIVENT PAS ÊTRE ADMINISTRÉS À DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE SUPPRESSION MÉDULLAIRE PRÉ-EXISTANTE INDUITE PAR UNE RADIOTHÉRAPIE OU UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ANTÉRIEUR À MOINS QUE LES BIENFAITS N'EN JUSTIFIENT LES RISQUES.

UNE CARDIOPATHIE DÉJÀ INSTALLÉE ET UN TRAITEMENT ANTÉRIEUR AVEC DES ANTHRACYCLINES À DOSES CUMULATIVES ÉLEVÉES OU D'AUTRES AGENTS À POTENTIEL CARDIOTOXIQUE SONT DES FACTEURS POUVANT AUGMENTER LE RISQUE DE TOXICITÉ CARDIAQUE INDUITE PAR L'IDARUBICINE. IL FAUT DONC ÉVALUER LES BIENFAITS PAR RAPPORT AUX RISQUES DU TRAITEMENT PAR L'IDARUBICINE CHEZ CES PATIENTS AVANT DE COMMENCER LE TRAITEMENT PAR IDAMYCIN OU IDAMYCIN PFS.

## **Généralités**

Le patient traité par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS requiert une surveillance étroite et des examens de laboratoire complets. L'idarubicine peut entraîner une hyperuricémie, vu l'important catabolisme des purines qui accompagne la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) observée pendant le traitement. Il faut donc vérifier les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de calcium, de phosphate et de créatinine après le traitement initial. Afin de réduire au minimum le risque de complications secondaires au syndrome de lyse tumorale, il convient de prévenir l'hyperuricémie en procédant à l'hydratation du patient et à l'alcalinisation de ses urines, puis en administrant de l'allopurinol à titre préventif. Des mesures adéquates doivent être prises pour maîtriser toute infection systémique avant le début du traitement.

Toute manifestation toxique secondaire à la prise d'un traitement cytotoxique antérieur (p. ex. : stomatite, neutropénie, thrombocytopénie et infections généralisées) doit être corrigée avant l'amorce du traitement par l'idarubicine.

L'extravasation d'IDAMYCIN ou d'IDAMYCIN PFS au site de l'injection intraveineuse peut causer une nécrose tissulaire locale grave. Le risque de thrombophlébite au site de l'injection peut être réduit au minimum en suivant les procédés d'administration recommandés.

## **TOXICITÉ**

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Comme la plupart des autres agents cytotoxiques, l'idarubicine est dotée de propriétés mutagènes.

L'idarubicine s'est révélée génotoxique lors de la plupart des essais effectués in vitro et in vivo. Administrée par voie intraveineuse, l'idarubicine s'est montrée carcinogène, toxique pour les organes reproducteurs, ainsi qu'embryotoxique et tératogène chez le rat.

L'idarubicine peut provoquer des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. Ainsi, les hommes doivent recourir à une méthode de contraception efficace pendant leur traitement par l'idarubicine.

Des cas de leucémie secondaire, précédés ou non d'une phase préleucémique, ont été signalés chez les patients prenant des anthracyclines. La leucémie secondaire est plus courante lorsque de tels médicaments sont administrés en association avec des antinéoplasiques pouvant altérer l'ADN. Dans ce type de leucémie, la période de latence s'inscrit entre 1 et 3 ans.

## Système cardiovasculaire

Le traitement par des anthracyclines est associé à un risque de cardiotoxicité, laquelle peut se traduire par des manifestations précoces (aiguës) ou différées.

**Manifestations précoces (aiguës).** La cardiotoxicité aiguë associée au traitement par l'idarubicine se manifeste principalement par une tachycardie sinusale et/ou des anomalies à l'ECG, notamment des variations non spécifiques de l'onde ST-T. On a également signalé des cas de tachyarythmie (y compris des cas de contractions ventriculaires prématurées et de tachycardie ventriculaire), de bradycardie, de bloc auriculo-ventriculaire et de bloc de branche. Ces effets n'annoncent généralement pas l'apparition ultérieure de cardiotoxicité différée, sont rarement d'importance clinique et ne commandent habituellement pas l'arrêt du traitement par l'idarubicine. Toutefois, des arythmies aiguës pouvant mettre la vie du patient en danger ont occasionnellement été observées durant le traitement. Des effets subaigus comme la péricardite et la myocardite ont également été signalés.

**Manifestations différées.** La cardiotoxicité différée apparaît généralement à un stade tardif du traitement ou au cours des 2 ou 3 mois suivant ce dernier. Cela dit, on a signalé des cas où elle s'est manifestée plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin du traitement. La myocardiopathie différée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et/ou par des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque tels que : dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et bruit de galop. Des effets subaigus comme la péricardite et la myocardite ont également été signalés. La forme la plus grave de myocardiopathie secondaire à la prise d'anthracyclines se traduit par une insuffisance cardiaque pouvant menacer le pronostic vital; son apparition marque le seuil de toxicité limitant la posologie de l'idarubicine.

On n'a pas encore défini les doses cumulées maximales relatives à l'administration orale ou intraveineuse d'idarubicine. **Cela dit, on a observé une myocardiopathie secondaire à la prise d'idarubicine chez 5 % des patients ayant reçu, par voie intraveineuse, des doses cumulées de 150 à 290 mg/m<sup>2</sup>.** D'après les données recueillies auprès de patients traités par l'idarubicine administrée par voie orale, il semble que des doses cumulées pouvant aller jusqu'à 400 mg/m<sup>2</sup> n'entraînent qu'un faible risque de cardiotoxicité.

Il faut évaluer la fonction cardiaque avant l'amorce du traitement par l'idarubicine et la surveiller tout au long de ce dernier afin de réduire au minimum le risque d'insuffisance cardiaque grave. On peut amoindrir ce risque en surveillant régulièrement la fraction d'éjection ventriculaire gauche pendant le traitement et en cessant immédiatement l'administration d'idarubicine aux premiers signes d'insuffisance cardiaque. L'échocardiographie et l'angiographie isotopique MUGA (ventriculographie scintigraphique par la méthode « multigated ») sont les méthodes quantitatives convenant le mieux à la surveillance régulière de la fonction cardiaque (évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche). On recommande d'évaluer la fonction cardiaque en jumelant l'électrocardiogramme à une angiographie MUGA ou à une échocardiographie avant de commencer le traitement, surtout chez les patients particulièrement exposés à la cardiotoxicité. Il convient de procéder régulièrement à la détermination de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, par angiographie MUGA ou échographie,

surtout si le patient reçoit des doses cumulatives élevées d'anthracyclines. Il importe d'employer la même technique d'évaluation tout au long du suivi.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque comprennent les suivants : maladie cardiovasculaire évolutive ou latente, radiothérapie antérieure ou actuelle de la région péricardique/médiastinale, prise antérieure d'autres anthracyclines ou d'anthracènediones et emploi concomitant de médicaments pouvant inhiber la contractilité cardiaque. La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement vigilante chez les patients recevant des doses cumulatives élevées et ayant des facteurs de risque. Cependant, les manifestations de cardiotoxicité peuvent également se produire à des doses cumulées moins élevées, en présence comme en l'absence de facteurs de risque cardiaque.

La toxicité cardiaque du genre décrit pour d'autres composés anthracycliques, se manifestant par une insuffisance cardiaque clinique évidente ou par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, peut se manifester pendant le traitement ou plusieurs semaines après la fin de celui-ci. L'interruption du traitement par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS et le traitement avec les vasodilatateurs, les diurétiques, la digitaline, la restriction de l'apport sodique et le repos au lit sont indiqués.

### **Extravasation et effets vasculaires**

L'extravasation d'IDAMYCIN ou d'IDAMYCIN PFS durant leur administration intraveineuse peut causer une douleur locale, des lésions tissulaires graves (vésication, cellulite grave) et une nécrose tissulaire locale grave. Une extravasation accompagnée ou non d'une sensation de brûlure peut survenir même s'il y a un bon retour du sang dans l'aiguille de perfusion au moment de l'aspiration. En présence de signes ou de symptômes d'extravasation, il faut cesser immédiatement l'injection ou la perfusion (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

L'injection du médicament dans un vaisseau de faible calibre ou dans une veine où l'on a déjà pratiqué des injections peut entraîner une phlébosclérose. Le risque de phlébite et de thrombophlébite au site de l'injection peut être réduit au minimum en suivant les procédés d'administration recommandés (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Comme c'est le cas avec tout agent cytotoxique, des cas de thrombophlébite et de thromboembolie, y compris d'embolie pulmonaire, ont été signalés pendant le traitement par l'idarubicine.

### **Appareil digestif**

L'idarubicine est émétogène. L'inflammation des muqueuses (caractérisée le plus souvent par une stomatite et, à l'occasion, par une œsophagite) apparaît généralement peu après l'administration du médicament et, si elle est grave, peut évoluer vers l'ulcération des muqueuses en quelques jours seulement. Chez la plupart des patients, cet effet indésirable se résorbe avant la troisième semaine du traitement.

À l'occasion, des troubles gastro-intestinaux graves (p. ex., perforations ou saignements) ont été observés chez des patients recevant l'idarubicine par voie orale. Ces derniers avaient des antécédents de leucémie aiguë ou d'autres maladies, ou avaient pris des médicaments pouvant entraîner des complications gastro-intestinales. En présence de maladie gastro-intestinale évolutive s'accompagnant d'un risque accru de saignements ou de perforations, le médecin traitant doit soulever les bienfaits et les risques de l'administration d'idarubicine par voie orale.

### **Toxicité hématologique**

IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS sont des myélosuppresseurs puissants. Par conséquent, la myélosuppression, surtout des leucocytes, se manifesterait chez tous les patients recevant une dose thérapeutique de ces agents. Il faut obtenir un bilan hématologique, y compris une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par l'idarubicine. La toxicité hématologique associée à l'idarubicine se manifeste principalement par une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversible dont l'intensité dépend de la dose administrée; l'apparition de ces effets marque souvent le seuil de toxicité aiguë limitant la posologie de l'idarubicine. La leucopénie et la neutropénie sont généralement graves; la thrombocytopénie et l'anémie peuvent également survenir. Le nombre de neutrophiles et de plaquettes est généralement à son minimum de 10 à 14 jours après l'administration du médicament et se normalise généralement au cours de la troisième semaine. Parmi les conséquences cliniques d'une myélosuppression grave, mentionnons les suivantes : fièvre, infections, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire et mort. Un laboratoire et des ressources de soutien adéquats pour surveiller la tolérabilité médicamenteuse, protéger et soigner les patients ayant subi une toxicité médicamenteuse doivent être disponibles afin de pouvoir traiter rapidement et complètement un état hémorragique grave ou une infection grave.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

À moins que les avantages ne surpassent les risques, le traitement par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS ne devrait pas être instauré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou chez les patients souffrant d'infections non maîtrisées.

Puisque l'insuffisance hépatique peut influencer le sort de l'idarubicine, il est recommandé d'obtenir un bilan de la fonction hépatique en effectuant des épreuves de laboratoire cliniques conventionnelles (en utilisant la bilirubine sérique comme indicateur) avant et durant le traitement. Dans un certain nombre d'essais cliniques en phase III, il n'y avait pas de traitement si les taux de bilirubine sérique excédaient 2 mg/dL. Quant aux autres anthracyclines, une dose réduite de moitié est généralement utilisée si les taux de bilirubine dépassent 40 µmol/L (2,35 mg/dL).

### **Fonction rénale**

Le traitement par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS ne devrait pas être instauré chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Puisque l'insuffisance rénale peut influencer le sort de l'idarubicine, il est recommandé d'obtenir un bilan de la fonction rénale en effectuant des épreuves de laboratoire cliniques conventionnelles (en utilisant la

créatinine sérique comme indicateur) avant et durant le traitement. Dans un certain nombre d'essais cliniques en phase III, il n'y avait pas de traitement si les taux de créatinine sérique excédaient 2 mg/dL. Quant aux autres anthracyclines, une dose réduite de moitié est généralement utilisée si les taux de créatinine sont plus élevés que 200 µmol/L (2,25 mg/dL).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Le pouvoir embryotoxique de l'idarubicine a été confirmé lors d'essais in vitro et in vivo. Cela dit, aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, il faut prescrire aux femmes en âge de procréer une méthode contraceptive efficace et les prévenir des risques associés à la grossesse. L'idarubicine ne doit être employée pendant la grossesse que si les éventuels bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Si IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS doit être utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, on doit l'informer des dangers possibles pour le fœtus.

#### **Femmes qui allaitent :**

Il faut conseiller aux mères de ne pas allaiter pendant la chimiothérapie par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le patient traité par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS requiert une surveillance étroite et des examens de laboratoire complets (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Généralités).

Il faut évaluer la fonction cardiaque avant l'amorce du traitement par l'idarubicine et la surveiller tout au long de ce dernier afin de réduire au minimum le risque d'insuffisance cardiaque grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Appareil cardiovasculaire).

Il est recommandé d'obtenir un bilan des fonctions hépatique et rénale en effectuant des épreuves de laboratoire cliniques conventionnelles (en utilisant la bilirubine et la créatinine sériques comme indicateurs) avant et durant le traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Fonction rénale).

Il faut obtenir un bilan hématologique, y compris une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par l'idarubicine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Toxicité hématologique).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### *Système cardiovasculaire :*

tachycardie sinusale, anomalies à l'ECG, tachyarythmies, bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche, réductions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, péricardite, myocardite

### *Sang :*

leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, hémorragie

### *Appareil digestif :*

anorexie, nausées et vomissements, déshydratation, inflammation des muqueuses (stomatite et œsophagite), douleur ou sensation de brûlure à l'abdomen, érosions et ulcérations, saignements gastro-intestinaux, diarrhée, colite (y compris des cas d'entérocolite grave et d'entérocolite neutropénique s'accompagnant d'une perforation)

### *Foie :*

élévation du taux de bilirubine et des enzymes hépatiques

### *Glandes endocrines :*

bouffées vasomotrices

### *Peau :*

alopécie, toxicité locale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), éruption cutanée et prurit, modifications de la peau, hyperpigmentation de la peau et des ongles, hypersensibilité de la peau irradiée (*réaction de rappel à la radiothérapie*), urticaire, érythème des extrémités

### *Vaisseaux sanguins :*

phlébite, thrombophlébite, thromboembolie

### *Appareil urinaire :*

coloration rouge de l'urine pendant 1 à 2 jours après l'administration du médicament

### *Autres :*

anaphylaxie, infection, sepsis/septicémie, leucémies secondaires, fièvre, choc, hyperuricémie

Des infections graves et quelquefois fatales ont été associées à l'idarubicine administrée seule ou en association avec la cytarabine. Les toxicités aiguës telles que les nausées et les vomissements, l'inflammation de la muqueuse, la diarrhée et l'insuffisance hépatique sont comparables à celles de la daunorubicine.

Il semble que le pouvoir cardiotoxique de l'idarubicine soit semblable à celui de la daunorubicine. Dans l'ensemble, sur 1204 patients recevant l'idarubicine par voie intraveineuse, la fréquence de troubles cardiaques graves a été de 2,0 %. Si l'on exclut les patients traités précédemment avec les

anthracyclines, la fréquence globale est de 1,58 %. Lors de l'administration orale d'idarubicine, la fréquence des incidents cardiaques graves (grade 3 seulement) a été de 3,2 %.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Comme l'idarubicine est un suppresseur médullaire puissant, l'administration concomitante d'autres agents chimiothérapeutiques exerçant une action semblable (ex. : d'autres anthracyclines, des anthracènediones) peut augmenter la toxicité du traitement, laquelle se traduit notamment par des effets hématologiques, médullaires et gastro-intestinaux (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Certaines polychimiothérapies pourraient potentialiser la toxicité hématologique, notamment celles à base d'alkylants (comme le cyclophosphamide), d'antinéoplasiques (comme l'étoposide, la cytarabine et la fludarabine) et de corticostéroïdes (comme la dexaméthasone). L'emploi de l'idarubicine en association avec d'autres agents cardiotoxiques (p. ex., le cyclophosphamide et le paclitaxel) ou cardioactifs (p. ex., les bloqueurs des canaux calciques comme l'amlodipine, le diltiazem et le vérapamil) commande la surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement. Les traitements concomitants peuvent altérer la fonction hépatique de sorte à modifier le métabolisme, la pharmacocinétique et l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine.

La myélosuppression peut être augmentée lorsque la radiothérapie est administrée en même temps que le traitement par l'idarubicine ou dans les 2 ou 3 semaines précédant ce dernier.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

L'addition d'héparine au médicament entraîne la précipitation. Le contact prolongé avec une solution au pH alcalin entraîne la dégradation du médicament.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec les herbes médicinales n'a été établie.

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Comme pour tous les produits parentéraux, il importe d'examiner attentivement la solution pour

injection intraveineuse à la recherche de turbidité, d'une décoloration, de corps étrangers, d'un précipité ou d'une fuite. En présence de ces défauts, la solution ne doit pas être utilisée. **Il faut jeter toute portion inutilisée.**

### **Considérations posologiques**

- Ces schémas posologiques doivent cependant être modulés en fonction du statut hématologique du patient, ainsi que de la posologie des autres médicaments cytotoxiques en cas de traitement combiné.
- Insuffisance hépatique ou rénale. Bien qu'aucune recommandation posologique précise ne puisse être émise d'après le peu de données disponibles actuellement sur l'emploi du produit en présence d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut envisager une réduction de la dose chez les patients qui affichent des taux de bilirubine et/ou de créatinine supérieurs à 2,0 mg/dL (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Lorsqu'il s'agit de calculer la dose totale d'IDAMYCIN ou d'IDAMYCIN PFS à administrer à un patient donné, il faut tenir compte des facteurs suivants : radiothérapie médiastinale et/ou traitement antérieur ou actuel par des médicaments de la même classe (comme l'épirubicine et la daunorubicine) ou des dérivés de l'antracène.

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

#### **Injection intraveineuse**

##### **Leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL)**

Chez les adultes, pour l'induction de la rémission comme traitement de première intention ou en présence de récurrence ou d'échec thérapeutique, la posologie suivante est recommandée :

- (a) 12 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse pendant trois jours en association avec la cytarabine, ou
- (b) 8 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse de l'agent administré seul pendant 5 jours.

##### **Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)**

Comme traitement de deuxième intention, la posologie suivante est recommandée :

- (a) Chez les adultes, 12 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse de l'agent administré seul pendant trois jours.
- (b) Chez les enfants, 10 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse de l'agent administré seul pendant trois jours.

#### **Capsules**

##### **Leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL)**

Les posologies suivantes sont recommandées chez l'adulte dans tous les cas où la voie intraveineuse paraît inadéquate, lorsque l'on veut induire une rémission, soit en traitement de première intention, soit en présence de récurrence ou d'échec thérapeutique :

- (a) Monothérapie : 30 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours consécutifs;
- (b) Combinaison : 15-30 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours consécutifs en association avec d'autres agents antileucémiques.

## **Administration**

Voie intraveineuse :

IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS **ne doivent pas** être administrés par voie intramusculaire ni par injection sous-cutanée. Il n'est pas recommandé de mélanger IDAMYCIN ni IDAMYCIN PFS à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits. L'addition de l'héparine entraîne la précipitation. Le contact prolongé avec une solution au pH alcalin entraîne la dégradation du médicament.

Il est recommandé d'administrer IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS lentement dans la tubulure dans laquelle coule librement le chlorure de sodium, USP (0,9 %) utilisé pour la perfusion intraveineuse. La tubulure est raccordée à une aiguille Butterfly<sup>®</sup> ou à un autre dispositif équivalent, placé de préférence dans une grosse veine. Dans la mesure du possible, éviter l'administration dans les veines passant au-dessus des articulations ou dans les membres où le retour veineux ou lymphatique est compromis. La vitesse d'administration dépend de la taille de la veine et de la dose, mais cette dernière doit être administrée en 5 à 10 minutes. Les traînées érythémateuses locales sur le parcours de la veine ainsi que l'apparition d'une rougeur du visage peuvent signifier que l'administration est trop rapide. Une sensation de brûlure peut être une indication d'une infiltration périveineuse. Il faut alors arrêter immédiatement la perfusion et la reprendre dans une autre veine. L'infiltration périveineuse peut se manifester sans qu'il y ait de douleur. L'injection directe n'est pas recommandée à cause du risque d'extravasation, laquelle peut survenir même s'il y a eu un bon retour du sang dans l'aiguille de perfusion au moment de l'aspiration (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Dans le cas d'une extravasation sous-cutanée connue ou soupçonnée, il est recommandé d'appliquer de la glace par intermittence (une demi-heure immédiatement, puis une demi-heure 4 fois par jour pendant 3 jours) sur le site d'extravasation et de surélever le membre atteint. Compte tenu de la nature évolutive des réactions d'extravasation, il importe d'examiner fréquemment le site de l'injection et de demander une consultation en chirurgie plastique dès que se manifeste tout signe de réactions locales, telles que douleur, érythème, œdème ou vésication. Si une ulcération apparaît ou s'il y a une douleur persistante grave au site de l'extravasation, une excision large de la région en cause doit être envisagée dès que possible.

Voie orale :

Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau; elles ne doivent pas être sucées, ni croquées, ni mâchées.

### Reconstitution :

### Produits parentéraux :

Teneur de la fiole	Volume de diluant nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
5 mg	5 mL d'eau pour injection, USP	5 mL	1 mg/mL
10 mg	10 mL d'eau pour injection, USP	10 mL	1 mg/mL

### Préparation de la solution :

Prendre toutes les précautions qui s'imposent pour la manipulation de la poudre et la préparation de la solution étant donné le risque de réactions cutanées associées à l'idarubicine (*voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION*).

IDAMYCIN en fioles de 5 mg et de 10 mg doit être reconstitué avec respectivement 5 mL et 10 mL d'eau pour injection, USP, afin de donner une concentration finale de 1 mg/mL de chlorhydrate d'idarubicine. Les diluants qui renferment un agent bactériostatique ne sont pas recommandés. La solution ainsi obtenue est hypotonique, et comme les flacons sont sous pression négative, il faut prendre des précautions lorsque l'aiguille est insérée pour réduire au minimum la formation d'aérosol durant la reconstitution. L'inhalation de tout aérosol produit durant la reconstitution doit être évitée. La solution reconstituée est stable pendant 24 heures à la température ambiante et pendant 48 heures sous réfrigération entre 2 et 8 °C. La solution doit être protégée de la lumière directe. Il faut jeter toute solution non utilisée.

### SURDOSAGE

On peut s'attendre à ce que des doses très élevées d>IDAMYCIN ou d'IDAMYCIN PFS puissent causer une toxicité myocardique aiguë dans les 24 heures, et une myélosuppression grave en 1 ou 2 semaines. Le traitement devrait comprendre le soutien du patient durant cette période et des mesures telles que des transfusions sanguines et des soins infirmiers incluant l'isolement. Une insuffisance cardiaque tardive a été observée avec des anthracyclines plusieurs mois après le surdosage. Il faut donc surveiller les patients de près et si des signes d'insuffisance cardiaque se manifestent, recourir au traitement conventionnel.

En cas d'administration orale, le conditionnement sous forme de dose unique a été conçu pour réduire à un minimum le risque de surdosage. Si un tel surdosage devait néanmoins survenir, il conviendrait, bien que l'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, de procéder à un lavage gastrique aussitôt que possible et

de garder le patient en observation pour pouvoir pallier les effets d'une éventuelle hémorragie gastro-intestinale ou d'une lésion grave des muqueuses.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'idarubicine, administrée seule ou en association, s'est avérée un antileucémique puissant capable d'induire une rémission complète de la leucémie aiguë non lymphoblastique qui n'a pas été traitée auparavant, ou qui est rebelle ou récidivante, y compris chez les patients réfractaires, et de la leucémie aiguë lymphoblastique récidivante chez les adultes et les enfants.

L'idarubicine est un analogue de la daunorubicine intercalant l'ADN, exerçant un effet inhibiteur sur la synthèse de l'acide nucléique et une action réciproque avec l'enzyme topoisomérase II. La modification, en position 4, de la structure de l'anthracycline, confère au composé une grande lipophilie résultant en un plus grand nombre de captures cellulaires comparativement à d'autres anthracyclines.

L'idarubicine s'est révélée plus puissante que la daunorubicine. C'est aussi un agent efficace contre les leucémies et les lymphomes murins. Les études in vitro sur les cellules humaines et murines résistantes aux anthracyclines ont montré un plus bas niveau de résistance croisée pour l'idarubicine que pour la doxorubicine et la daunorubicine.

### **Pharmacocinétique**

Sept études pharmacocinétiques ont été menées chez 49 patients. Les concentrations plasmatiques d'idarubicine conviennent à un modèle ouvert à deux ou à trois compartiments.

Les études sur les concentrations cellulaires de ce médicament (cellules nucléées sanguines et médullaires) chez des patients leucémiques ont révélé que les concentrations cellulaires maximales d'idarubicine sont atteintes quelques minutes après l'injection. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol dans les cellules nucléées sanguines et médullaires sont plus de 100 fois celles du plasma. Les taux d'excrétion plasmatique et cellulaire de l'idarubicine sont comparables, sa demi-vie terminale étant d'environ 15 heures. La demi-vie terminale cellulaire de l'idarubicinol est d'environ 72 heures.

### **Absorption :**

Après l'administration par voie orale à des patients dotés de fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine est vite absorbée et atteint son pic de concentration en 2 à 4 heures.

### **Distribution :**

La biodisponibilité absolue de l'idarubicine administrée oralement s'est révélée comprise entre 18 et 39 %, tandis que celle qui est calculée à partir des données relatives à son métabolite actif, l'idarubicinol, est légèrement plus élevée (29 à 58 %). La disponibilité biologique efficace, évaluée sur la base de la réponse pharmacologique, est d'environ 35 %. La fixation aux protéines a été étudiée in vitro par dialyse équilibrée. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol étaient semblables au taux plasmatique maximum obtenu durant les études pharmacocinétiques. Le pourcentage d'idarubicine et d'idarubicinol fixé aux protéines plasmatiques de l'humain, la concentration plasmatique étant de 100 ng/mL, est en moyenne de 97 % et de 94 %, respectivement.

### **Biotransformation :**

Après l'administration par voie orale à des patients dotés de fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine est largement convertie en un métabolite actif, l'idarubicinol.

### **Excrétion :**

Chez les patients ayant des fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine administrée par voie intraveineuse est éliminée de la circulation générale, sa demi-vie plasmatique terminale étant de 11 à 25 heures. Le métabolite actif, l'idarubicinol, est excrété plus lentement, sa demi-vie plasmatique étant de 41 à 69 heures. Le médicament est éliminé par les voies biliaire et rénale, en grande partie sous forme d'idarubicinol.

Après l'administration par voie orale à des patients dotés de fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine est vite absorbée et atteint son pic de concentration en 2 à 4 heures. Elle disparaît rapidement de la circulation générale, sa demi-vie plasmatique se situant entre 10 et 35 heures, et est largement convertie en un métabolite actif, l'idarubicinol. Celui-ci est éliminé plus lentement, sa demi-vie plasmatique oscillant entre 33 et 60 heures.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

IDAMYCIN PFS (chlorhydrate d'idarubicine injectable) doit être entreposé à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière.

IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) doit être entreposé à une température de 15 à 30 °C, à l'abri de la lumière.

IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) doit être entreposé à une température de 15 à 30 °C, à l'abri de la lumière.

### **Stabilité de la solution reconstituée :**

#### Entreposage :

La solution reconstituée est stable pendant 24 heures à la température ambiante ou pendant 48 heures sous réfrigération. La solution doit être protégée de la lumière directe. Il faut jeter toute solution non utilisée.

## Incompatibilité :

Il n'est pas recommandé de mélanger IDAMYCIN ni IDAMYCIN PFS à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits. L'addition de l'héparine entraîne la précipitation. Le contact prolongé avec une solution au pH alcalin entraîne la dégradation du médicament.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Préparation et manipulation**

1. Le personnel affecté à la reconstitution et à la manipulation de ce produit doit être adéquatement formé à ce chapitre. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit se faire sous une hotte à flux laminaire vertical (cabinet de sécurité biologique de classe II). La surface de travail doit être recouverte de papier absorbant jetable à dos plastifié.
3. Le personnel qui prépare les solutions d'idarubicine devrait porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. Si l'idarubicine vient en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la région avec de l'eau et du savon.
4. Le personnel régulièrement préposé à la préparation et à la manipulation des agents antinéoplasiques devrait subir régulièrement des examens hématologiques.

### **Élimination**

1. Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées en portant des gants de PVC, un masque et une blouse jetables.
2. Les aiguilles, les seringues, les fioles et tout autre matériel qui ont été en contact avec IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS doivent être placés dans des sacs de plastique qui seront scellés et identifiés comme déchets dangereux. Incinérer à au moins 1000 °C. Les contenants scellés peuvent exploser si le sceau est très serré.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer ces déchets, l'addition d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu de la fiole permet la détoxification d'IDAMYCIN et d'IDAMYCIN PFS. La quantité de solution ajoutée au flacon doit être suffisante pour décolorer l'idarubicine. Il faut prendre soin de purger la fiole pour éviter que la libération du chlore sous forme de gaz ne crée une pression. Se débarrasser des fioles soumises à la détoxification de façon sûre.

### **Aiguilles, seringues, équipements jetables et réutilisables**

Rincer l'équipement avec une quantité suffisante de solution d'hypochlorite de sodium. Jeter la solution dans l'égoût tout en faisant couler l'eau et se débarrasser de l'équipement jetable de façon sûre. Bien laver à l'eau et au savon l'équipement réutilisable.

## **Renversement et contamination**

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Utiliser une solution diluée d'hypochlorite de sodium (offrant 1 % de chlore disponible) sur la poudre ou le liquide renversés. Bien absorber la solution avec des compresses ou des serviettes, et les placer dans un sac de polyéthylène; sceller dans un double sac et identifier comme déchets dangereux. Se débarrasser de ces déchets en les incinérant ou en utilisant d'autres méthodes approuvées pour les produits dangereux. Le personnel qui a participé au nettoyage doit se laver à l'eau et au savon.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Injection**

IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) est une poudre stérile lyophilisée rouge orangé.

Fiole de 5 mg : Chaque fiole contient 5 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, et 50 mg de lactose, NF.

Fiole de 10 mg : Chaque fiole contient 10 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, et 100 mg de lactose, NF.

IDAMYCIN PFS (chlorhydrate d'idarubicine injectable) est une solution aqueuse claire d'un rouge orangé, exempte d'agent de conservation et de particule visible, dosée à 1 mg/mL de chlorhydrate d'idarubicine. La solution est conditionnée dans des fioles de polypropylène de qualité médicale.

Fiole de 5 mL : Chaque fiole contient 5 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, 125 mg de glycérol, USP/Ph. Eur., de l'eau pour injection, USP (q.s.), et de l'acide chlorhydrique, NF (q.s.).

Fiole de 10 mL : Chaque fiole contient 10 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, 250 mg de glycérol, USP/Ph. Eur., de l'eau pour injection, USP (q.s.), et de l'acide chlorhydrique, NF (q.s.).

Fiole de 20 mL : Chaque fiole contient 20 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, 500 mg de glycérol, USP/Ph. Eur., de l'eau pour injection, USP (q.s.), et de l'acide chlorhydrique, NF (q.s.).

### **Capsules**

Capsules à 5 mg : Chaque capsule contient 5 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, de la cellulose microcristalline et du palmitostéarate de glycéryle.

Chaque capsule est elle-même composée de gélatine et contient comme ingrédients inactifs du dioxyde de titane, de l'oxyde rouge de fer et de l'encre blanche comestible.

Capsules à 10 mg : Chaque capsule contient 10 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, de la cellulose microcristalline et du palmitostéarate de glycéryle.

Chaque capsule est elle-même composée de gélatine et contient comme ingrédients inactifs du dioxyde de titane, de l'oxyde rouge de fer et de l'encre blanche comestible.

Capsules à 25 mg : Chaque capsule contient 25 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP, de la cellulose microcristalline et du palmitostéarate de glycéryle.

Chaque capsule est elle-même composée de gélatine et contient comme ingrédients inactifs du dioxyde de titane et de l'encre rouge comestible.

## **Conditionnement**

IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) est présenté en fioles de 5 mg et de 10 mg. Les fioles de 5 et de 10 mg sont emballées et livrées dans un carton contenant une seule fiole.

IDAMYCIN PFS (chlorhydrate d'idarubicine injectable) est présenté en fioles de 5 mL, de 10 mL et de 20 mL. Les fioles de 5, de 10 et de 20 mL sont emballées et livrées dans un carton contenant une seule fiole.

IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) est offert sous la forme de :

Capsules de gélatine dure à 5 mg, avec corps et coiffe rouges et portant l'inscription « Idarubicine 5 » imprimée à l'encre blanche sur la coiffe.

Capsules de gélatine dure à 10 mg, avec corps blanc et coiffe rouge et portant l'inscription « Idarubicine 10 » imprimée à l'encre blanche sur la coiffe.

Capsules de gélatine dure à 25 mg, avec corps et coiffe blancs et portant l'inscription « Idarubicine 25 » imprimée à l'encre rouge sur la coiffe.

Les capsules à 5, à 10 et à 25 mg sont emballées et présentées dans une boîte renfermant un seul flacon et contenant une capsule.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

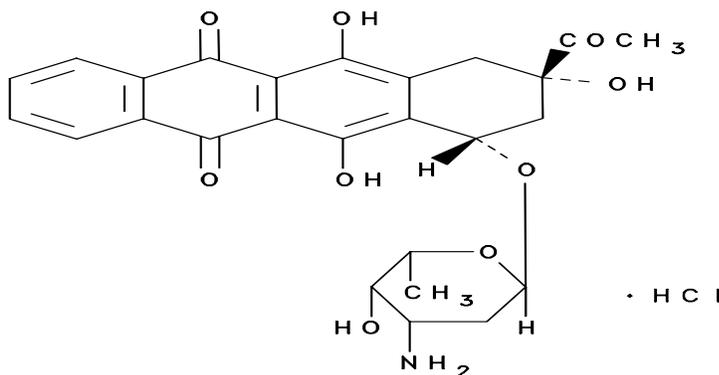
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'idarubicine

Nom chimique : chlorhydrate de (7S:9S)-9-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,7,9,11-tétrahydroxy-7-O-(2,3,6-tridéoxy-3-amino- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)-5,12-naphthacénedione

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$ ; 533,95

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate d'idarubicine est un analogue de la daunorubicine intercalant l'ADN. La modification en position 4 de l'aglycone confère au composé une forte lipophilie.

Il s'agit d'une poudre rouge orangé pratiquement inodore. Elle est peu soluble dans l'eau distillée, légèrement soluble dans l'éthanol absolu et pratiquement insoluble dans les solvants organiques non polaires. Son point de fusion se situe entre 173 et 174 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

Quatre études prospectives avec répartition aléatoire des sujets ont été réalisées en vue de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'idarubicine (IDR) à celles de la daunorubicine (DNR), chacun de ces médicaments étant associé à la cytarabine pour le traitement d'induction de la rémission chez des adultes atteints de leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) n'ayant jamais reçu de traitement auparavant. Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	Dose d'induction <sup>a</sup> (mg/m <sup>2</sup> ) administrée chaque jour pendant 3 jours		Taux de rémission complète chez tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire		Survie médiane chez tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire	
	IDR	DNR	IDR	DNR	IDR	DNR
<u>Études menées aux États-Unis</u>						
1. MSKCC* (Âge ≤ 60 ans)	12b	50b	48/60 <sup>+</sup> (80 %)	35/60 (58 %)	19,7 mois <sup>+</sup>	13,5 mois
2. SEG** (Âge ≥ 15 ans)	12c	45c	75/105 <sup>+</sup> (71 %)	65/113 (58 %)	297 jours	277 jours
3. U.S. Multicenter (Âge ≥ 18 ans)	13c	45c	68/101 (67 %)	65/113 (58 %)	12,9 mois <sup>+</sup>	8,7 mois
<u>Étude menée en Italie</u>						
4. GIMEMA*** (Âge ≥ 55 ans)	12c	45c	50/124 (40 %)	49/125 (39 %)	87 jours	169 jours

\* Memorial Sloan Kettering Cancer Center

\*\* Southeastern Cancer Study Group

\*\*\* Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto

<sup>+</sup>  $p < 0,05$  (valeur globale), sans ajustement pour les facteurs pronostiques ou les paramètres multiples

<sup>a</sup> Les patients chez qui la leucémie persistait après la première cure d'induction en ont reçu une deuxième.

<sup>b</sup> Cytarabine à raison de 25 mg/m<sup>2</sup> en bolus i.v., puis de 200 mg/m<sup>2</sup> chaque jour pendant 5 jours, en perfusion

<sup>c</sup> Cytarabine à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> chaque jour pendant 7 jours, en perfusion

Il n'existe aucun consensus quant au schéma à adopter pour le traitement de consolidation; toutefois, ceux qui sont présentés ci-dessous ont été utilisés lors d'essais comparatifs réalisés aux États-Unis. On recourait à la même anthracycline pour le traitement d'induction et pour le traitement de consolidation.

Lors des études 1 et 3, on a employé 2 cures de consolidation structurées comme suit : idarubicine à raison de 12 ou 13 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 2 jours, respectivement (ou DNR à raison de 50 ou de 45 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 2 jours) et cytarabine – soit à raison de 25 mg/m<sup>2</sup> en bolus i.v. suivi d'une perfusion quotidienne de 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 jours (étude 1), soit de 100 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 5 jours en perfusion (étude 3). On recommande une période de repos de 4 à 6 semaines avant l'instauration du traitement de consolidation et entre les cures. Les paramètres hématologiques doivent être revenus à la normale avant la mise en route de chaque cure de consolidation.

Pour l'étude 2, on a fait appel à 3 cures de consolidation, administrées à intervalles de 21 jours ou dès le retour à la normale des paramètres hématologiques. Chaque cure était structurée comme suit :

1 dose de 15 mg/m<sup>2</sup> d'idarubicine par voie i.v. (ou 1 dose de 50 mg/m<sup>2</sup> de DNR par voie i.v.), 10 doses de 100 mg/m<sup>2</sup> de cytarabine administrées à intervalles de 12 heures et 10 doses de 100 mg/m<sup>2</sup> de 6-thioguanine administrées par voie orale. En présence de myélosuppression marquée, des cures supplémentaires étaient entreprises, mais la dose de chacun des médicaments était réduite de 25 %. En outre, cette étude comportait 4 cures de traitement d'entretien (administration de l'anthracycline utilisée précédemment pour l'induction pendant 2 jours et administration de cytarabine pendant 5 jours).

Les effets toxiques et la durée de l'aplasie se sont révélés similaires durant les traitements d'induction, quel que soit le médicament administré lors des études réalisées aux États-Unis, quoique le taux d'inflammation des muqueuses ait été plus élevé chez les patients traités à l'IDR dans l'une des études. Pendant le traitement de consolidation, une aplasie plus longue a été observée chez les patients traités à l'IDR dans les 3 études, et l'inflammation des muqueuses a été plus fréquente dans 2 études. Par ailleurs, la nécessité de procéder à une transfusion pendant la consolidation a été plus fréquente chez les patients traités à l'IDR dans les 2 études où ce paramètre a été pris en compte, et les patients de l'étude 3 traités à l'IDR ont reçu une antibiothérapie intraveineuse pendant un plus grand nombre de jours (soulignons qu'une dose plus élevée d'idarubicine a été utilisée pour l'étude 3).

Les effets favorables des traitements de consolidation et d'entretien sur la prolongation de la rémission et de la survie ne sont pas prouvés.

Il est déconseillé d'entreprendre un traitement d'entretien intensif à l'idarubicine, vu la toxicité considérable (y compris des décès pendant la période de rémission) à laquelle les patients ont été exposés durant la phase d'entretien de l'étude 2.

On a observé un taux de décès en phase d'induction plus élevé chez les patients traités à l'IDR dans le cadre de l'étude italienne. Étant donné que ce phénomène n'a pas été relevé chez les patients d'âge similaire aux États-Unis, cet écart pourrait être attribuable aux soins de soutien, différents d'un pays à l'autre.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

L'activité antitumorale de l'idarubicine a été comparée à celle de la daunorubicine dans diverses leucémies murines. Après un traitement par voie intrapéritonéale ou intraveineuse à doses optimales, l'idarubicine a démontré une activité antileucémique comparable et s'est avérée plus active (environ 5 à 6 fois) que la substance mère daunorubicine dans les leucémies P388 et L1210. Dans le lymphome EL-4, l'idarubicine administrée par voie intraveineuse a produit un effet thérapeutique significativement meilleur que celui de la daunorubicine, quoique la différence en ce qui concerne leur puissance était similaire. L'activité de l'idarubicine a aussi été analysée dans la leucémie murine L1210 disséminée (transplantée par voie i.v.) et la leucémie de Gross. Dans la leucémie L1210 avancée, l'idarubicine était capable de prolonger le temps de survie de façon significative, tandis que la daunorubicine était inactive même à des doses 10 fois plus élevées. L'efficacité et la plus grande puissance de l'idarubicine ont également été confirmées dans la leucémie de Gross.

L'efficacité antinéoplasique de l'idarubicine intraveineuse a également été étudiée dans de nombreuses tumeurs murines solides. On a constaté que l'idarubicine n'était que partiellement active contre les tumeurs murines solides. Plus précisément, l'idarubicine était aussi efficace que la daunorubicine sur la S180, mais pas aussi active que la doxorubicine contre le cancer du sein. Dans le cancer des poumons de Lewis, l'idarubicine a montré une activité antitumorale plus marquée que la daunorubicine, mais comparable à la doxorubicine, lorsqu'une dose toxique (33 % des décès d'origine toxique) était administrée. Contre le réticulosarcome M5, l'idarubicine était inactive, tout comme la daunorubicine et la doxorubicine. En outre, l'idarubicine a montré une plus faible activité que la doxorubicine contre un certain nombre de tumeurs solides humaines hétérogréffées sur des souris nues. On sait, cependant, que le taux de prévisibilité des tumeurs murines solides est relativement faible pour l'activité clinique.

Étant donné que les études *in vitro* semblaient évoquer une résistance croisée incomplète entre l'idarubicine et la doxorubicine ou la daunorubicine, l'activité *in vivo* de l'idarubicine a également été étudiée contre une sous-catégorie de leucémie P388/DX. Toutefois, administrée à doses uniques par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, l'idarubicine n'était pas significativement efficace contre cette tumeur fortement résistante à la doxorubicine.

*In vivo*, l'idarubicinol a démontré une activité antitumorale évidente après un traitement par voie intraveineuse et intrapéritonéale chez des souris porteuses d'une leucémie ascitique P388 ou d'une leucémie de Gross disséminée, quoique sa puissance et son activité étaient un peu plus faibles en ce qui concerne la substance mère.

L'idarubicine a été étudiée par voie intraveineuse chez les souris et les rats pour vérifier d'autres activités non antitumorales possibles. Elle était exempte d'activité au niveau du système nerveux central (test de comportement d'Irwin, température du corps, motilité spontanée, coordination neuromusculaire), même à des doses beaucoup plus fortes que la  $DL_{50}$ .

Chez le rat, l'effet aigu sur le système cardiovasculaire est considéré comme étant modéré, puisqu'une légère diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque a seulement été observée à des doses égales à la  $DL_{50}$ , une heure après le traitement. Au cours d'une autre étude, des rats ont été observés pendant 36 jours après une injection intraveineuse unique de 1 mg/kg. L'idarubicine n'a pas altéré la tension artérielle, la fréquence cardiaque, ni la durée des complexes QRS. Elle n'a entraîné qu'un allongement de l'intervalle QT le dernier jour.

Par comparaison, la doxorubicine, administrée à des doses équitoxiques de 5 mg/kg, n'a pas modifié la tension artérielle, mais a induit une augmentation progressive de la fréquence cardiaque, un léger accroissement de la durée des complexes QRS et un allongement plus marqué de l'espace QT. Puisque l'allongement de l'intervalle QT est une caractéristique bien connue de la cardiotoxicité provoquée par les anthracyclines, les résultats de cette étude confirment que l'idarubicine est moins cardiotoxique que la doxorubicine.

Au cours d'une série d'études *in vivo* et *in vitro*, l'idarubicine n'a eu aucun effet sur le système nerveux autonome, tel que démontré par l'absence d'interférence avec les médiateurs utilisés. Chez le rat,

l'idarubicine administrée par voie intraveineuse a induit un ralentissement marqué de l'évacuation gastrique. Ce phénomène était déjà évident à la dose la plus faible étudiée, soit 0,625 mg/kg.

En ce qui concerne son activité immunologique, lorsque l'idarubicine était administrée en concomitance avec un antigène ou après celui-ci à des doses ayant des valeurs entre un quart et la moitié de la  $DL_{50}$ , l'idarubicine inhibait la production d'anticorps (IgM et IgG). Cet effet était semblable à celui de la doxorubicine administrée à des doses approximativement équitoxiques. Toutefois, contrairement à la doxorubicine, l'idarubicine n'inhibe pas la production d'anticorps lorsqu'elle est administrée avant l'antigène. Lors de l'épreuve d'hypersensibilité tardive, l'idarubicine a montré une action légèrement inhibitrice, alors que la daunorubicine était plus active et la doxorubicine inactive. L'idarubicine retarde le rejet des greffes cutanées uniquement lorsqu'elle est administrée de façon répétitive.

Contrairement à la daunorubicine, l'idarubicine s'est avérée significativement plus active dans une sous-catégorie de leucémie immunogène (L1210 Ha) que dans une sous-catégorie de leucémie non immunogène (L1210 Cr); c'est probablement parce que l'idarubicine interfère moins avec le mécanisme de résistance antitumorale que la daunorubicine.

## **TOXICOLOGIE**

En oncologie clinique et surtout dans le traitement de la leucémie qui doit être particulièrement énergique, des doses maximales tolérables sont normalement utilisées et sont, par conséquent, de la magnitude des valeurs de la  $DL_{10}$  exprimée en  $mg/m^2$ . Ces valeurs sont utiles uniquement lorsque le niveau d'exposition se traduisant par l'aire sous la courbe (ASC) est également pris en considération.

Chez la souris, la  $DL_{10}$  de l'idarubicine était égale à  $12,35 mg/m^2$ . Le rapport d'exposition entre l'humain et la souris à des doses semblables est estimé entre environ 5:1 et 10:1. En outre, le métabolisme de l'idarubicine comparé à celui de l'idarubicinol, moins toxique, est plus intense chez l'humain que chez la souris. L'idarubicinol s'est avéré considérablement moins toxique que l'idarubicine. Ces résultats offrent une marge de sécurité sensiblement plus large pour l'usage clinique de l'idarubicine. Des études sur des souris semblent aussi indiquer que l'idarubicine est moins cardiotoxique que la daunorubicine ou la doxorubicine lorsqu'elle est évaluée selon des rapports-doses qui donnent une efficacité antileucémique semblable pour les trois médicaments.

Des études ont été menées avec l'idarubicine chez le rat et le chien dans les mêmes conditions expérimentales, parallèlement à la doxorubicine. Chez le rat, l'idarubicine était environ deux fois plus toxique que la doxorubicine et exerçait un effet plus prononcé sur le système hématolymphopoiétique. L'idarubicine causait un effet plus limité sur les parenchymes myocardique, rénal, hépatique et testiculaire. Chez le chien, l'idarubicine était légèrement plus toxique que la doxorubicine en raison de son effet hématologique plus prononcé, tandis que la doxorubicine produisait un effet plus important sur les parenchymes rénal, hépatique, testiculaire et myocardique. La cardiotoxicité de l'idarubicine lorsqu'elle a été comparée à son activité et à sa toxicité relatives, s'est avérée plus faible que celle de la doxorubicine.

## **Tératologie**

L'idarubicine n'est pas tératogène chez le lapin, même à des doses toxiques. Toutefois, elle est tératogène chez le rat à des doses allant de 0,1 à 0,2 mg/kg par jour ou de 0,7 à 1,4 mg/m<sup>2</sup>.

## **Pouvoir carcinogène**

L'idarubicine a été étudiée chez des rates Sprague Dawley traitées avec une dose intraveineuse unique de 1,8 mg/kg comparée à une dose équitoxique de 5 mg/kg de doxorubicine. Les résultats ont révélé que l'idarubicine est carcinogène, une caractéristique qu'elle partage avec la plupart des autres médicaments antitumoraux.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Arcamone F, Bernardi L, Giardino P, et al. Synthesis and antitumour activity of 4-demethoxydaunorubicin, 4-demethoxy-7,9-diepidaunorubicin and their beta anomers. *Cancer Treat Rep* 1976;60:829-834.
- 2 Berman E, Raymond V, Gee T, Kempin SJ, et al. Idarubicin in acute leukemia: Results of studies at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Seminars in Oncology* 1989; 16(1)Supp 2:30-34.
- 3 Berman E, Wittes RE, Leyland-Jones B, et al. Phase I and clinical pharmacology studies of intravenous and oral administration of 4-Demethoxydaunorubicin in patients with advanced cancer. *Cancer Research* 1983;43:6096-6101.
- 4 Brogгинi M, Italia C, Colombo T, et al. Activity and distribution of i.v. and oral 4-demethoxydaunorubicin in murine experimental tumours. *Cancer Treat Rep* 1984;68:739-747.
- 5 Casazza AM, Pratesi G, Giuliani FC, et al. Antileukemic activity of 4-demethoxydaunorubicin in mice. *Tumori* 1980;66:549-564.
- 6 Christoffersen PS, Rasmussen KK, Hermansen K. Cardiovascular effects of doxorubicin (Adriamycin) and 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) in the conscious rat. *Pharmacol Toxicol* 1988;62:54-56.
- 7 Collins JM, Zaharko DS, Dedrick RL, et al. Potential roles for preclinical pharmacology in phase I clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1986;70:73-80.
- 8 Daghestani AN, Arlin ZA, Leyland-Jones B, et al. Phase I-II clinical and pharmacology study of 4-demethoxydaunorubicin (Idarubicin) in adult patients with acute leukemia. *Cancer Research* 1985;45:1408-1412.
- 9 Di Marco A, Casazza AM, Pratesi G. Antitumor activity of 4-demethoxydaunorubicin administered orally. *Cancer Treat Rep* 1977;61:893-894.
- 10 Gillies HC, Herriott D, Liang R, et al. Pharmacokinetics of idarubicin (4-demethoxydaunorubicin, IMI 30, NSC 256439) following intravenous and oral administration in patients with advanced cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:303-310.
- 11 Giuliani FC, Kaplan NO. The use of athymic mice in the screening of new anthracycline derivatives. 4th Int Workshop on Immune-deficient animals. In: *Exp Res Chexbres* 1982, Ed. S Karger AG, Basel 1984:374-378.

- 12 Harris CC. The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer* 1976;37:1014-1023.
- 13 Petti MC, Mandelli F. Idarubicin in acute leukemias: Experience of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Seminars in Oncology* 1989; 16(1)Supp 2:10-15.
- 14 Robert J, Rigal-Huguet F, Harousseau JL et al. Pharmacokinetics of idarubicin after daily intravenous administration in leukemic patients. *Leukemia Research* 1987;11:961-964.
- 15 Schabel FM, Griswold DP, Corbett TH, et al. Increasing therapeutic response rates to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Pharmac Ther* 1983;20:283-305.
- 16 Smith DB, Margison JM, Lucas SB, et al. Clinical pharmacology of oral and intravenous 4-demethoxydaunorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19(2):138-142.
- 17 Speth PAJ, Van De Loo AJ, Linssen PCM, et al. Plasma and human leukemic cell pharmacokinetics of oral and intravenous 4-demethoxydaunorubicin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1986;40:643-649.
- 18 Spreafico F. The immunological activity of anthracyclines. International symposium on anthracycline antibiotics in cancer therapy, New York, September 16-18, 1981. In: Muggia FM, Young WC, Carter SK. *Anthracyclines antibiotics in cancer therapy*. Ed. Martinus Nijhoff, The Hague 1988:50-68.
- 19 Tamassia V, Pacciarini MA, Moro E, et al. Pharmacokinetic study of intravenous and oral idarubicin in cancer patients. *Int J Clin Pharm Res* 1987;VII(5):419-425.
- 20 Vogler WR, Velez-Garcia E, Omura G, et al. A phase-three trial comparing daunorubicin or Idarubicin combined with cytosine arabinoside in acute myelogenous leukemia. *Seminars in Oncology* 1989; 16(1)Supp 2:21-24.
- 21 Weisburger EK. Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents. *Cancer* 1977;40:1935-1949.
- 22 Westendorf J, Marquardt H, Marquardt H. Anthracycline antitumour antibiotics: their carcinogenicity and their mutagenicity. International symposium on anthracycline antibiotics in cancer therapy, New York, September 16-18, 1981. In: Muggia FM, Young CW, Carter SK. *Anthracycline antibiotics in cancer therapy*. Ed. Martinus Nijhoff, The Hague, 1982:30-49.
- 23 Wiernik PH, Case CC, Periman PO, et al. A multicenter trial of cytarabine plus Idarubicin or daunorubicin as induction therapy for adult nonlymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology* 1989; 16(1)Supp 2:25-29.

- 24 Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. In: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Educational Book. 223 233, 1999.
- 25 U.S. Package Insert for Idamycin (idarubicin hydrochloride for injection, USP). Revised August 2000.
- 26 Periodic Safety Update Report, Pharmacia and Upjohn. September 20, 1999 to October 31, 2000.
- 27 Periodic Safety Update Report, Pharmacia and Upjohn. September 1, 1994 to September 20, 1999.
- 28 Periodic Safety Update Report, Pharmacia and Upjohn. January 1, 1990 to December 31, 1994.
- 29 Praga C, et al. Anthracycline induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimmo WS & AL: Clinical Measurement in Drug Evaluation. Wolfe, Publishing Ltd, London, 1991, 131 142.
- 30 Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Seminars in Oncol 2000;27(3):322 334.
- 31 Camaggi CM, Strocchi E, Carisi P, et al. Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: A crossover study. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30:307 316.
- 32 Galassi A, Hubbard SM, Alexander HR, et al. Chemotherapy administration: practical guidelines. In: Cancer Chemotherapy and Biotherapy, 2nd Edition, ed. by Chabner BA and Longo DL. Lippincott Raven, Philadelphia, Pa. pp.529 51, 1996.
- 33 Ahtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183(2):511 2.
- 34 Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet 1997;32(3):210 258.
- 35 Sridhar R, Dwivedi C, Anderson J, et al. Effects of verapamil on the acute toxicity of doxorubicin in vivo. J Natl Cancer Inst 1992; 84(21):1653 1660.
- 36 Mross K, Hamm K, Hossfeld DK. Effects of verapamil on the pharmacokinetics of epirubicin. Cancer Chemother Pharmacol 1993;31(5):369 375.
- 37 Berman E., Heller G., Santorsa J., et al. Results of a randomized Trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adults

- patient with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77(8): 1666-1674.
- 38 Vogler WR., Velez-Garcia E., Weiner R., et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: A Southeastern Cancer Study Group Study. *J.Clin. Oncol.*1992; 10(7): 1103-1111.
- 39 Wiernik P., Banks P., Case D., Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79(2): 313-319.
- 40 Mandelli F., Petti M., Ardia A., et al. A randomized clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukemia. *Eur. J Cancer* 1991; 27(6): 750-755.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**IDAMYCIN**

**Chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant**

**Capsules de chlorhydrate d'idarubicine**

**IDAMYCIN PFS**

**Chlorhydrate d'idarubicine injectable**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'IDAMYCIN et d'IDAMYCIN PFS pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IDAMYCIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

**IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) et IDAMYCIN PFS (chlorhydrate d'idarubicine injectable)** servent à traiter deux types de leucémie (cancer du sang) :

- la leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) chez les adultes;
- la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes et les enfants.

**Les capsules IDAMYCIN** servent à traiter un type de cancer du sang :

- la leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) chez les adultes, lorsque la voie intraveineuse ne paraît pas adéquate.

**IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) peut être associé à d'autres agents de chimiothérapie.**

**Les effets de ce médicament :**

IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS sont des agents chimiothérapeutiques, fréquemment utilisés en association avec d'autres médicaments pour détruire les cellules cancéreuses. Chez les gens atteints de leucémie, la moelle osseuse produit des globules blancs anormaux. Les globules anormaux sont des cellules leucémiques (des cellules cancéreuses). La plupart des agents

chimiothérapeutiques (dont IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS) agissent en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, par exemple, les cellules cancéreuses. Ce faisant, ils peuvent aussi affecter les cellules saines.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- si vous êtes allergique à l'idarubicine ou à n'importe quel ingrédient du médicament ou de son contenant (*voir Les ingrédients non médicinaux importants*);
- si vous êtes allergique à d'autres anthracyclines ou aux anthracènediones comme l'épirubicine, la daunorubicine, la mitoxanthrone ou la mitomycine;
- si vous avez :
  - depuis longtemps un faible nombre de globules blancs (myélosuppression);
  - une maladie grave du foie, des reins ou du cœur;
  - subi dernièrement une crise cardiaque;
  - un rythme cardiaque très irrégulier;
  - des antécédents de maladie du cœur grave;
  - une infection non maîtrisée;
- si vous avez reçu la dose maximale d'idarubicine, de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'autres anthracyclines ou d'anthracènediones.

**L'ingrédient médicinal :**

Le chlorhydrate d'idarubicine

**Les ingrédients non médicinaux importants :**  
**IDAMYCIN PFS à 1 mg/mL (chlorhydrate d'idarubicine injectable) :**

Glycérol, USP/Ph. Eur.

Acide chlorhydrique

Eau pour injection, USP

**IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) :**

Lactose, NF

**IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) :**

Palmitostéarate de glycéryle

Cellulose microcristalline

Chaque capsule est elle-même composée de gélatine et contient comme ingrédients inactifs du dioxyde de titane, de l'oxyde rouge de fer et de l'encre blanche ou rouge comestible.

**La présentation :**

**IDAMYCIN PFS à 1 mg/mL** (chlorhydrate d'idarubicine injectable) est une solution stérile claire d'un rouge orangé qui s'injecte par voie intraveineuse.

**IDAMYCIN** (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) est une poudre stérile d'un rouge orangé qui s'administre par voie intraveineuse après avoir été mélangée à de l'eau stérile pour injection.

**IDAMYCIN** (capsules de chlorhydrate d'idarubicine)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de vous administrer IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS, votre médecin doit savoir :**

- si votre nombre de globules blancs est faible;
- si vous êtes atteint d'une maladie de cœur, si vous avez récemment fait une crise cardiaque ou si votre rythme cardiaque est irrégulier;
- si vous faites une infection;
- si vous avez subi une radiothérapie dans la région de la poitrine;
- si vous prenez des bloqueurs des canaux calciques, comme l'amlodipine, le diltiazem et le vérapamil;
- si vous prenez d'autres médicaments (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*);
- si vous êtes enceinte, que vous allaitez ou que vous prévoyez devenir enceinte.

Comme IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS peuvent être nocifs pour l'enfant à naître, les femmes doivent être informées d'éviter toute grossesse. Une méthode contraceptive efficace doit être utilisée. Avertissez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte durant le traitement. Si vous allaitez, vous devrez cesser l'allaitement avant de commencer le traitement par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS. Demandez au pédiatre qui s'occupe de votre enfant de vous recommander la préparation maternisée qui lui conviendra le mieux.

Comme IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS peuvent altérer la fertilité et endommager les chromosomes des spermatozoïdes, les hommes traités par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

### *Est-ce que je pourrai travailler?*

Certaines personnes continuent de travailler à temps plein, d'autres à temps partiel, d'autres encore attendent la fin de la chimiothérapie. Tout dépend du genre d'emploi que vous occupez et des effets indésirables que vous éprouvez.

### *Que se passera-t-il après le traitement?*

Quand vous aurez reçu toutes les séances de chimiothérapie, votre médecin vous verra régulièrement pour s'assurer que le cancer n'a pas récidivé.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments susceptibles d'interagir avec IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS : la cytarabine, d'autres anthracyclines, les anthracènediones et les bloqueurs des canaux calciques comme l'amlodipine, le diltiazem et le vérapamil.

D'autres médicaments qui pourraient être associés à IDAMYCIN ou à IDAMYCIN PFS pour votre traitement peuvent accroître le risque d'effets toxiques; ce sont entre autres le cyclophosphamide, la fludarabine, l'étoposide et le paclitaxel. Votre médecin surveillera donc de près votre état de santé.

Si vous avez subi ou subissez pendant votre traitement une radiothérapie dans la région de la poitrine, les effets toxiques pourraient s'accumuler, particulièrement en ce qui concerne les globules blancs et le cœur (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### *Comment IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS sont-ils administrés?*

Chez certains patients, IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS peuvent être administrés dans une veine du bras (voie intraveineuse ou i.v.) par le médecin ou une infirmière, habituellement à l'hôpital, en consultation externe ou en clinique.

S'il faut vous injecter le produit plusieurs fois, votre médecin peut mettre en place un cathéter (tube mince) ou une chambre d'injection dans une de vos grosses veines, pour le laisser en place aussi longtemps que nécessaire afin de vous simplifier la vie. Les médicaments seront alors administrés dans le cathéter ou la chambre d'injection plutôt que directement dans une veine.

***Le traitement par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS est-il douloureux?***

Il est rare de ressentir de la douleur durant l'injection. Cela dit, si vous éprouvez de la douleur ou une sensation de brûlure au moment de l'injection, vous devez en informer immédiatement l'infirmière ou le médecin.

***Combien de temps dure l'administration d'IDAMYCIN?***

Il faut habituellement de 5 à 10 minutes pour injecter IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS. Toutefois, si on vous administre d'autres médicaments avant ou après, le traitement total peut durer 1 heure, voire davantage.

***Pendant combien de temps vais-je devoir recevoir le traitement?***

Votre médecin réglera la durée du traitement suivant les objectifs thérapeutiques, les médicaments que vous recevez et votre réponse aux médicaments.

Votre cycle de traitement dépendra de votre état de santé et des autres agents de chimiothérapie que vous recevez. IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS sont généralement administrés une fois par jour pendant 3 jours consécutifs.

***Votre premier traitement : que va-t-il se passer? On effectuera des tests.***

Avant le premier traitement, votre médecin ordonnera probablement la réalisation d'analyses sanguines afin de vérifier votre numération globulaire (nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang) ainsi que l'examen de vos fonctions cardiaque et hépatique, la réalisation de radiographies ou d'autres tests. Ces tests de départ permettront de préciser votre état actuel, et leurs résultats seront comparés à ceux des tests menés plus tard.

***Vous pourriez recevoir un ou plusieurs médicaments***

Avant le premier traitement, votre médecin et vous discuterez de tous les médicaments que vous recevrez durant le traitement. Outre IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS, vous pourriez recevoir d'autres produits par voie intraveineuse (i.v.) comme des médicaments contre les nausées et d'autres agents chimiothérapeutiques. Vous pourrez aussi demander à votre médecin quels sont les effets indésirables possibles et ce que vous pouvez faire si vous éprouvez de tels effets.

***Administration du traitement***

L'infirmière peut introduire un tube en plastique très mince (dispositif de perfusion) dans une de vos veines afin de vous administrer une solution contenue dans un sac de plastique. Si on vous administre un médicament contre les nausées, vous recevrez probablement ce produit en premier. Ensuite, vous recevrez les autres médicaments par perfusion, dont IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS, les uns après les autres.

**Capsules :**

Directives de manipulation :

Il faut avaler les capsules entières avec de l'eau et ne pas les sucer, les croquer ni les mâcher.

Dose oubliée et dose excessive :

Si vous oubliez de prendre une dose ou avez pris une dose plus élevée que celle que votre médecin a prescrite, communiquez immédiatement avec lui.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Il est assez bouleversant d'entendre parler des nombreux effets indésirables de la chimiothérapie. Toutefois, beaucoup de patients recevant une chimiothérapie n'ont que des effets indésirables très légers ou peu nombreux.

Certaines personnes plus sensibles à la chimiothérapie peuvent éprouver de nombreux effets indésirables, mais ceux-ci peuvent habituellement être maîtrisés. Chaque personne réagit différemment à la chimiothérapie.

Comme IDAMYCIN et IDAMYCIN PFS sont associés à d'autres agents chimiothérapeutiques, il est parfois difficile de dire lequel des médicaments administrés est la cause de tel ou tel effet indésirable. Si les effets indésirables vous incommode beaucoup, appelez votre médecin ou votre infirmière. Ils pourront vous proposer des médicaments ou d'autres méthodes pour prévenir ou soulager vos malaises. Ne sautez pas de dose et ne modifiez pas le traitement sans consulter le médecin.

***Pourquoi le traitement cause-t-il des effets indésirables?***

Les agents chimiothérapeutiques agissent en détruisant les cellules qui se multiplient le plus rapidement dans l'organisme, en particulier les cellules cancéreuses et certaines cellules saines. Les cellules saines qui croissent très rapidement se trouvent dans la moelle osseuse, la muqueuse de la bouche, l'estomac et les follicules pileux. La chimiothérapie peut également affecter ces cellules, causant parfois des effets indésirables comme la baisse

du nombre de globules blancs et de globules rouges (anémie), les nausées et les vomissements, les plaies buccales, les éruptions cutanées, l'urticaire et la chute des cheveux. Ces effets indésirables disparaissent habituellement après la fin du traitement. Normalement, le nombre de globules blancs remonte avant le prochain cycle de chimiothérapie, et de nouvelles cellules sont produites. Les cheveux recommenceront à pousser après la fin de la chimiothérapie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE**

### ***Chute des cheveux***

La chute des cheveux est fréquente durant l'emploi d'IDAMYCIN et d'IDAMYCIN PFS. Toutefois, elle est temporaire, et les cheveux recommencent habituellement à pousser dans les 2 ou 3 mois suivant la fin du traitement.

### ***Infection***

Le nombre de globules blancs peut être bas 1 ou 2 semaines après le cycle de chimiothérapie. C'est à ce moment que vous êtes le plus exposé au risque de contracter une infection. En effet, les globules blancs défendent l'organisme contre les infections. Quand ils sont très peu nombreux, ils peuvent ne pas arriver à combattre l'infection. Il est donc important que vous reconnaissiez les signes d'infection afin de consulter le médecin avant que l'infection ne s'aggrave. Voici ces signes :

- fièvre de plus de 38 °C (100 °F);
- frissons ou sueurs;
- mal de gorge ou toux;
- rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou d'un cathéter;
- sensation de brûlure en urinant;
- démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles.

Votre médecin peut vous prescrire des antibiotiques à prise orale pour vous aider à lutter contre l'infection durant la chimiothérapie. Il peut aussi vous donner un médicament qui stimulera la croissance de vos globules blancs. En cas d'infection, il se peut que qu'il vous fasse hospitaliser brièvement pour qu'on vous administre des antibiotiques par voie i.v.

***Si vous remarquez des signes d'infection, appelez immédiatement votre médecin. Si vous attendez trop longtemps (ne serait-ce que quelques heures), vous pourriez vous exposer à une maladie grave.***

Quelques conseils pour vous aider à éviter les infections.

- Lavez-vous les mains souvent. Utilisez ensuite une lotion pour empêcher votre peau de se dessécher et de se fendiller.
- Prenez un bain ou une douche tous les jours ou tous les 2 jours.
- Prenez garde à ne pas vous couper quand vous utilisez un couteau, des ciseaux, un rasoir ou tout autre objet tranchant.
- Tenez-vous à distance des personnes malades.
- Demandez à quelqu'un de nettoyer pour vous la litière du chat, la cage de l'oiseau ou l'aquarium.
- Prenez des repas bien équilibrés.

### ***Nausées et vomissements***

L'intensité des nausées et des vomissements varie grandement d'une personne à une autre. Les nausées et les vomissements peuvent être légers chez certaines personnes et intenses chez d'autres pendant une courte période après le traitement. Ils peuvent commencer immédiatement après la chimiothérapie ou plusieurs heures après celle-ci. Votre médecin peut vous donner des médicaments pour prévenir les nausées ou en réduire l'intensité. Si, malgré le médicament antinauséux, vous continuez d'avoir mal au cœur ou vomissez, dites-le à votre médecin. Ce dernier peut vous prescrire d'autres médicaments plus efficaces dans votre cas. Vous pouvez aussi essayer de boire des liquides clairs (eau, boisson sucrée diluée, jus de pomme, bouillon) ou de laisser fondre des sucettes glacées ou de la glace concassée dans votre bouche. Voici des conseils pour vous aider à réduire les nausées.

- Mangez plusieurs repas légers ou collations durant la journée, au lieu de prendre 2 ou 3 gros repas.
- Consommez des aliments froids ou à la température ambiante.
- Évitez les aliments frits, épicés, gras ou sucrés.
- Évitez les odeurs qui peuvent vous incommoder comme les odeurs de cuisson, la fumée de cigarette, les gaz d'échappement de voiture ou les parfums.
- Asseyez-vous bien droit après avoir mangé; ne vous allongez pas pendant au moins 2 heures.
- Portez des vêtements amples, particulièrement autour de la taille.
- Sucez de la glace, des bonbons à la menthe ou acidulés (évités les bonbons acidulés si vous avez des plaies dans la bouche).

- Mangez une collation légère quelques heures avant la chimiothérapie.

### **Fatigue**

La fatigue est un des effets indésirables le plus souvent liés à la chimiothérapie. De nombreux autres facteurs comme le stress, le régime alimentaire, le rythme veille-sommeil et l'âge peuvent aussi causer de la fatigue. Pour certains, la fatigue commence à disparaître 2 ou 3 mois après la fin de la chimiothérapie. Voici des conseils pour vous aider à vous sentir moins fatigué.

- Planifiez vos activités. Reposez-vous entre les périodes d'activité.
- Dressez la liste des choses que vous avez à faire, en les plaçant par ordre d'importance. Limitez-vous aux points indispensables de la liste. Remettez les autres tâches à plus tard.
- Demandez à vos proches et à vos amis de vous aider avec les travaux ménagers ou d'autres tâches, ou encore en vous offrant de vous conduire. Par exemple, demandez à une amie de faire quelques courses pour vous lorsqu'elle va au supermarché.
- Adoptez une alimentation bien équilibrée.
- Faites régulièrement des exercices légers.

### **Anémie**

Les agents chimiothérapeutiques affectent votre moelle osseuse, où sont formés les globules rouges du sang. Les globules rouges apportent l'oxygène aux muscles et aux autres tissus de l'organisme. Lorsqu'ils sont trop peu nombreux, les muscles et autres tissus de l'organisme ne reçoivent pas tout l'oxygène dont ils ont besoin pour s'acquitter de leurs fonctions, et vous vous sentez fatigué. Si le nombre des globules rouges descend vraiment trop, vous pouvez également vous sentir faible, étourdi ou essoufflé. Ces symptômes sont ceux de l'anémie. Si vous éprouvez de tels symptômes, dites-le à votre médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous. Le médecin pourra vous prescrire un médicament contre l'anémie due à la chimiothérapie. Ne prenez pas de comprimés de fer sans en parler d'abord à votre médecin; en effet, il se peut que ces comprimés soient inefficaces contre l'anémie due à la chimiothérapie et qu'ils aggravent les nausées.

### **Plaies dans la bouche**

La chimiothérapie peut causer des plaies dans la bouche et la gorge 1 ou 2 semaines après son administration. Vous devez avoir une excellente hygiène buccale durant la période de traitement, parce que ces plaies peuvent

être le point de départ d'une infection. N'oubliez pas de vous brosser les dents après chaque repas à l'aide d'une brosse à soies douces. Vous devriez aussi consulter votre dentiste avant de commencer la chimiothérapie pour faire nettoyer vos dents et exécuter toute réparation nécessaire. Les plaies buccales peuvent être douloureuses, mais voici quelques mesures qui vous aideront à soulager la douleur et à prévenir l'aggravation de l'irritation.

- Demandez à votre médecin de vous prescrire un médicament pour soulager la douleur. Il existe des pastilles anesthésiques et des produits en vaporisateur que vous pouvez utiliser pour engourdir les plaies avant de manger.
- Consommez des aliments froids ou à la température ambiante. Manger chaud peut irriter les plaies.
- Faites cuire les aliments jusqu'à ce qu'ils soient mous ou tendres.
- Mangez des aliments mous et onctueux comme de la compote de pommes, des bananes, du gruau, des œufs brouillés, du yogourt, des pâtes, du macaroni au fromage, des pommes de terre en purée, du fromage cottage, de la crème pâtissière, des flans, du lait frappé et de la crème glacée. Vous pouvez rendre les aliments plus onctueux et plus faciles à manger en les passant au robot culinaire. Certaines personnes aiment les aliments pour bébés, en particulier les fruits, qui sont savoureux, faciles à conserver et prêts à consommer.
- Évitez les aliments épicés ou acides (agrumes ou tomates) et les aliments fibreux ou râpeux qui peuvent irriter les plaies buccales, comme les rôties et les légumes crus.
- Buvez avec une paille. Rincez-vous la bouche à l'eau pour enlever les particules de nourriture qui pourraient se loger dans les plaies.
- Évitez les rince-bouche qui contiennent de l'alcool, ainsi que la cigarette et les boissons alcoolisées (bière, vin et spiritueux).

### **Coloration de l'urine**

Attendez-vous à ce que votre urine soit teintée de rouge pendant 1 à 2 jours après l'administration du traitement.

### **Au site de l'injection**

Des effets indésirables graves peuvent être causés par l'injection intraveineuse d'IDAMYCIN ou d'IDAMYCIN PFS. En effet, si le médicament s'échappe de la veine et s'infiltré dans les tissus avoisinants, il peut causer des dommages locaux aux tissus. Si de la douleur, une rougeur ou un gonflement apparaissent au point d'injection, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

**Risque d'effets cardiaques à long terme après le traitement par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS**

Chez un faible nombre de patients, certains effets secondaires graves peuvent se manifester après la fin du traitement, entre autres des problèmes cardiaques, qui peuvent se manifester par des dommages au muscle cardiaque ou une insuffisance cardiaque. Jusqu'à 3,5 % des patients pourraient éprouver des problèmes cardiaques, durant le traitement ou bien des années plus tard. Peu de patients traités par IDAMYCIN ou IDAMYCIN PFS ont éprouvé des problèmes cardiaques graves causés par le traitement.

**Ce qui pourrait également vous arriver :**

- Sensibilité de la peau irradiée
- Urticaire
- Bouffées de chaleur
- Modification de la couleur ou de l'apparence de la peau et des ongles, fourmillements
- Éruption cutanée, démangeaisons, rougeur, allergie cutanée
- Diarrhée accompagnée de déshydratation et de symptômes comme la rougeur, la sécheresse ou la pâleur de la peau et les émissions d'urine peu fréquentes

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE		
Symptôme/effet	Consultez votre pharmacien ou votre médecin	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Faible quantité de globules blancs</b> accompagnée de symptômes tels que l'aggravation d'une infection, une température &gt; 38 °C, des frissons ou des sueurs, des maux de gorge, des ulcères dans la bouche, une sensation de brûlure au moment d'uriner, des démangeaisons ou des écoulements vaginaux anormaux</li> <li>• <b>Anémie</b> accompagnée de symptômes comme la faiblesse, les étourdissements et l'essoufflement</li> <li>• <b>Réactions au point d'injection</b> comme de la douleur, des plaies ou une sensation de brûlure</li> <li>• <b>Diminution de la quantité de globules rouges – importants pour la coagulation du sang – et saignements plus fréquents</b> accompagnés de symptômes comme l'émission d'urines foncées, l'émission de selles foncées ou sanglantes, la présence inexplicite de bleus, le changement de couleur de la muqueuse de la bouche</li> <li>• <b>Troubles cardiovasculaires</b> accompagnés de symptômes tels qu'un rythme cardiaque irrégulier, des douleurs à la poitrine, le gonflement des chevilles, de l'essoufflement / des problèmes cardiaques</li> <li>• <b>Inflammation des intestins</b> (colite) ou saignement dans le tube digestif accompagnés de symptômes tels que des selles sanglantes et la présence de sang dans les vomissements</li> </ul>	√	√
	√	√
	√	√
	√	√
	√	√
	√	√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'IDAMYCIN ou d'IDAMYCIN PFS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

Dernière révision : 29 juin 2006

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

IDAMYCIN PFS (chlorhydrate d'idarubicine injectable) doit être entreposé à une température de 2 à 8 °C à l'abri de la lumière.

IDAMYCIN (capsules de chlorhydrate d'idarubicine) doit être entreposé à une température de 15 à 30 °C à l'abri de la lumière.

IDAMYCIN (chlorhydrate d'idarubicine pour injection, norme du fabricant) doit être entreposé à une température de 15 à 30 °C à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée des enfants.

### SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

**Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :**

par téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345  
 par télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789  
 par courriel : [cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

par courrier :  
 Centre national des EI  
 Division de l'information sur l'innocuité  
 et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Pré Tunney, IA : 0701C  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**REMARQUE** : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada Inc., au : 1 800 463-6001.

Pfizer Canada Inc. a rédigé ce dépliant.