

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, USP

Chlorhydrate de doxorubicine injectable

2 mg/ml

Fioles de 10 mg (5 ml), 20 mg (10 ml), 50 mg (25 ml) et 200 mg (100 ml)

Antinéoplasique

Novopharm Limitée
30 Novopharm Court
Scarborough (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
18 juillet 2008

N° de contrôle de la soumission : 122001

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	15
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE.....	20
RÉFÉRENCES.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	40

CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, USP

Chlorhydrate de doxorubicine injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

AVERTISSEMENT

LE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS QUI CONNAISSENT BIEN LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (VOIR **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). EFFECTUER DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES ET DES ÉPREUVES DE LA FONCTION HÉPATIQUE RÉGULIÈREMENT. COMME IL Y A EU DES CAS DE TOXICITÉ CARDIAQUE, ON RECOMMANDE QUE LA DOSE TOTALE NE DÉPASSE PAS 550 mg/m² DANS LE SCHÉMA POSOLOGIQUE DE 21 JOURS ET 700 mg/m² DANS CELUI D'UNE SEMAINE. ON SUGGÈRE DE SURVEILLER L'ÉCG DES PATIENTS QUI ONT DÉJÀ SOUFFERT D'UNE CARDIOPATHIE S'ILS ONT SUBI UNE RADIOTHÉRAPIE DU MÉDIASTIN OU S'ILS ONT REÇU D'AUTRES MÉDICAMENTS DE LA FAMILLE DES ANTHRACYCLINES OU DÉRIVÉS DE L'ANTHRACÈNE, AINSI QUE CELUI DES PATIENTS QUI ONT REÇU AU PRÉALABLE DES DOSES CUMULATIVES DE DOXORUBICINE EXCÉDANT 400 mg/m² DANS LE CADRE D'UN SCHÉMA POSOLOGIQUE DE 21 JOURS OU 550 mg/m² DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT D'UNE SEMAINE.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Parentérale et intravésicale	Solution pour injection prête à l'emploi contenant 2 mg/ml (fioles de 5 ml, 10 ml, 25 ml, 100 ml)	Pour une liste complète, voir la section intitulée <i>Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Seul ou en association avec d'autres agents antinéoplasiques, le chlorhydrate de doxorubicine a donné des résultats fructueux quant à la régression de nombreux types de tumeurs telles que les leucémies lymphoblastique et myéloblastique aiguës, la tumeur de Wilms, le neuroblastome, les sarcomes des tissus mous et des os, le carcinome du sein, de l'ovaire, des testicules, de l'estomac

et de la thyroïde, le carcinome transitionnel de la vessie, le carcinome spinocellulaire de la tête et du cou, les lymphomes hodgkinien et non hodgkinien et le carcinome bronchique.

On a également utilisé le chlorhydrate de doxorubicine par instillation dans la vessie pour le traitement topique de tumeurs superficielles.

De nombreuses autres tumeurs solides ont également présenté un certain degré de réponse au chlorhydrate de doxorubicine employé seul ou en association avec d'autres médicaments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les études menées à ce jour indiquent que le mélanome malin, le carcinome du rein, les carcinomes du gros intestin ainsi que les tumeurs du cerveau et les métastases envahissant le SNC répondent peu au traitement par la doxorubicine.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament, aux ingrédients entrant dans sa formulation ou aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section intitulée **PRÉSENTATION, CONDITIONNEMENT ET CONDITIONNEMENT**.
- Hypersensibilité à la doxorubicine ou à tout autre constituant du produit, aux autres anthracyclines ou anthracènediones telles que le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C.
- Aplasie médullaire marquée provoquée par l'administration antérieure d'autres antinéoplasiques ou par la radiothérapie.
- Insuffisance hépatique grave.
- Insuffisance myocardique grave.
- Antécédents récents d'infarctus du myocarde.
- Arythmies graves.
- Antécédents de cardiopathie grave.
- Patients ayant reçu des doses cumulatives maximales de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine ou d'autres anthracycline ou anthracènediones (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Contre-indications à l'emploi par voie intravésicale :

- Hématurie.
- Infection des voies urinaires.
- Inflammation de la vessie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse, mutagénèse et perturbation de la fécondité

On a signalé des cas de leucémie secondaire avec ou sans phase préleucémique chez des patients traités par des inhibiteurs de la topo-isomérase II, notamment par des anthracyclines telles que la doxorubicine. Les cas de leucémie secondaire sont plus fréquents chez les patients qui reçoivent en concomitance des agents antinéoplasiques qui causent des bris d'ADN (0,5 %) et(ou) des traitements de radiothérapie (2,5 %), le risque sur 10 ans étant dans ce cas estimé à 1,5 %. La leucémie secondaire peut avoir une période de latence courte (1 à 3 ans), mais il peut également s'écouler jusqu'à 10 ans avant qu'elle n'apparaisse.

Les enfants sous doxorubicine sont également exposés au risque de leucémie myéloïde secondaire.

La doxorubicine s'est révélée génotoxique dans une batterie de tests *in vivo* et *in vitro*. Ainsi a-t-on signalé une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires chez la rate, tandis que chez les chiennes, la maturation des follicules a eu tendance à ralentir ou à s'arrêter.

La doxorubicine peut rendre la femme inféconde pendant le traitement. Elle peut également causer une aménorrhée. Bien que des cas de ménopause précoce puissent être observés, l'ovulation et les règles semblent reprendre après la fin du traitement.

Des effets toxiques sur les organes reproducteurs des mâles ont été observés dans les études animales, la doxorubicine ayant produit des cas d'atrophie testiculaire, de dégénérescence diffuse des tubes séminifères ainsi que d'hypospermie.

La doxorubicine est mutagène et peut induire des bris de chromosomes dans les spermatozoïdes humains. L'oligospermie ou l'azoospermie peuvent être permanentes, mais on a observé un retour de la numération des spermatozoïdes aux valeurs normales dans certains cas. Il peut cependant s'écouler plusieurs années entre la fin du traitement et le retour de la normospermie. Les hommes qui reçoivent un traitement par la doxorubicine doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

Appareil cardiovasculaire

On a signalé des cas d'arythmies aiguës menaçant le pronostic vital pendant l'administration de chlorhydrate de doxorubicine ou quelques heures après (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction cardiaque – Inhérent au traitement par les anthracyclines, la cardiotoxicité est un risque qui peut donner lieu à des manifestations précoces (aiguës) ou tardives.

Manifestations précoces (aiguës) – Les manifestations cardiotoxiques de la doxorubicine consistent principalement en tachycardie sinusale et(ou) en anomalies de l'ÉCG, par exemple en modifications non spécifiques du segment ST ou de l'onde T.

Des cas de tachyarythmie, comprenant contractions ventriculaires prématurées et tachycardie ventriculaire, de bradycardie, de bloc auriculoventriculaire et de bloc de branche ont également été signalés. Règle générale, ces effets ne sont pas prédictifs de cardiotoxicité subséquente, sont rarement importants sur le plan clinique et ne commandent habituellement pas l'interruption du traitement par la doxorubicine.

Manifestations tardives – Les manifestations cardiotoxiques tardives de la doxorubicine surviennent habituellement lorsque le traitement est déjà bien installé ou encore 2 ou 3 mois après la fin de ce dernier, mais des effets plus tardifs se manifestant plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin du traitement ont aussi été signalés. La myocardopathie tardive se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) et(ou) par des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque tels que la dyspnée, l'œdème pulmonaire, l'œdème déclive, la cardiomégalie et l'hépatomégalie, l'oligurie, l'ascite, l'épanchement pleural et le rythme de galop. Des effets subaigus tels que la péricardite ou la myocardite ont également été signalés. L'insuffisance cardiaque menaçant le pronostic vital est la forme la plus grave de myocardopathie induite par les anthracyclines et constitue la manifestation toxique limitant la dose cumulative.

Estimée à 1 % à 2 % à la dose cumulative de 300 mg/m², le risque d'insuffisance cardiaque croît lentement jusqu'à ce que la dose cumulative atteigne 450 à 550 mg/m², après quoi il augmente de manière plus marquée (3 % à 5 % à 400 mg/m², 5 % à 8 % à 450 mg/m² et 6 % à 20 % à 500 mg/m²). **ON RECOMMANDE DONC QUE LA DOSE CUMULATIVE DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE NE DÉPASSE PAS 500 mg/m².**

La dose totale de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE administrée au patient doit tenir compte des traitements antérieurs avec des composés apparentés, comme l'épirubicine et la daunorubicine ou des dérivés de l'anthracène, ainsi que de la radiothérapie du médiastin.

Les facteurs de risque de cardiotoxicité comprennent les maladies cardiovasculaires actives ou latentes, la radiothérapie, concomitante ou antérieure, du médiastin ou du péricarde, l'administration antérieure d'autres anthracyclines ou anthracènediones ainsi que l'emploi concomitant d'agents qui dépriment la contractilité du myocarde. La fonction cardiaque des patients qui reçoivent de fortes doses cumulatives et de ceux qui ont des facteurs de risque doit être surveillée de près. Bien que les manifestations cardiotoxiques de la doxorubicine puissent apparaître à de plus faibles doses cumulatives indépendamment de la présence de facteurs de risque cardiaques, il y a davantage de chance que la cardiotoxicité se manifeste à des doses cumulatives plus faibles si le patient présente de tels facteurs de risque. De récentes études montrent que les enfants et les adolescents sont davantage exposés au risque de cardiotoxicité tardive (jusqu'à 15 ans) après l'administration de doxorubicine. Les femmes peuvent être plus à risque que les hommes. On recommande d'effectuer des évaluations périodiques de la fonction cardiaque, par exemple de la FÉVG par ECHO ou MUGA, afin de surveiller l'apparition de cet effet (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

Effets vasculaires

L'injection de doxorubicine dans une petite veine ou l'injection répétée dans la même veine peuvent causer une phlébosclérose. On peut réduire le risque de phlébite ou de thrombophlébite au point d'injection en respectant la technique d'administration recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Tout comme dans le cas d'autres agents cytotoxiques, des cas de thrombophlébite et de phénomène thrombo-embolique, dont l'embolie pulmonaire (parfois fatale), ont été signalés par pure coïncidence avec la doxorubicine.

Extravasation

L'extravasation de doxorubicine durant l'injection intraveineuse peut produire une douleur locale ainsi que de graves lésions (vésication, cellulite grave) et une nécrose tissulaires. En cas de signes ou de symptômes d'extravasation, interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion.

Effets gastro-intestinaux

La doxorubicine est émétogène. Règle générale, une mucosite ou une stomatite apparaissent peu après l'administration du médicament ; dans les cas graves, celles-ci peuvent aboutir à une ulcération de la muqueuse après quelques jours. La plupart des patients se seront remis de cet effet indésirable au bout de la troisième semaine de traitement.

Des cas de colite nécrosante se manifestant par une typhlite (inflammation du cæcum), des selles sanguinolentes ainsi que par des infections graves et parfois mortelles ont été associés à l'administration de chlorhydrate de doxorubicine par bolus IV pendant 3 jours, en association avec de la cytarabine administrée par perfusion quotidienne continue pendant 7 jours ou plus.

Effets génito-urinaires

Le chlorhydrate de doxorubicine peut rendre l'urine rouge pendant 1 ou 2 jours après l'administration; il faut donc avertir les patients qui suivent un traitement actif que pareil phénomène peut se produire.

Effets hématologiques

La doxorubicine, comme les autres agents cytotoxiques, peut produire une dépression de la moelle osseuse. On doit donc établir le profil hématologique du patient ainsi que la formule leucocytaire avant et pendant chaque cycle de traitement par la doxorubicine. La manifestation prédominante de la toxicité hématologique de la doxorubicine consiste en une leucopénie et(ou) une granulocytopénie (neutropénie) dose-dépendantes réversibles qui constituent la toxicité aiguë la plus courante responsable de la limite à l'augmentation posologique. Règle générale, leur nadir survient entre 10 et 14 jours après l'administration du médicament et, dans la plupart des cas, la numération des leucocytes et des neutrophiles est retournée à la normale au bout de 21 jours. Thrombocytopénie et anémie peuvent également survenir. Les conséquences cliniques d'une myélodépression grave comprennent la fièvre, les infections, la septicémie, le choc septique, l'hémorragie, l'hypoxie tissulaire et le décès. En cas de toxicité hématologique, il peut être nécessaire de réduire la dose de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, ou encore de suspendre ou de reporter le traitement. Une dépression médullaire grave persistante peut se traduire par une surinfection ou une hémorragie. Des cas de leucémie secondaire, avec ou sans phase préleucémique, ont été signalés chez des patients ayant reçu des anthracyclines (dont la doxorubicine, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La leucémie myéloblastique aiguë survient aussi chez les enfants.

Foie/bile/pancréas

La doxorubicine subit un important métabolisme hépatique et est principalement éliminée par voie hépatobiliaire. La toxicité du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE aux doses recommandées est plus élevée en présence d'insuffisance hépatique, c'est pourquoi on recommande d'évaluer la fonction hépatique du patient avant et pendant le traitement, en procédant aux épreuves standard telles que la mesure de l'AST, de l'ALT, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine. La clairance de la doxorubicine peut être plus faible chez les patients qui ont un taux de bilirubine élevée, aussi la toxicité globale peut elle être plus élevée. On suggère par conséquent d'administrer de plus faibles doses chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave ne devraient pas recevoir de doxorubicine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Potentialisation de la toxicité des autres antinéoplasiques

Le chlorhydrate de doxorubicine peut potentialiser la toxicité des autres agents anticancéreux. C'est ainsi qu'on a signalé une exacerbation de la cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide et une augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine. On a également signalé que le chlorhydrate de doxorubicine augmentait les effets toxiques de la radiothérapie sur le myocarde, les muqueuses, la peau et le foie.

Par conséquent, avant de lui administrer de la doxorubicine, il faut attendre que le patient se soit rétabli des effets toxiques aigus (p. ex. stomatite, neutropénie, thrombocytopenie et infections généralisées) causés par un traitement cytotoxique précédent.

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

Administration par voie intravésicale

L'administration de doxorubicine par voie intravésicale peut produire des symptômes de cystite chimique (tels que dysurie, polyurie, nycturie, strangurie, hématurie, inconfort vésical, nécrose de la paroi de la vessie) et de constriction de la vessie. Une attention spéciale est requise en cas de problèmes de cathétérisme (p. ex. obstruction urétérale due à des tumeurs intravésicales massives).

Cas particuliers

Grossesse

Le potentiel embryotoxique de la doxorubicine a été confirmé par des épreuves *in vitro* et *in vivo*. Administrée à des rates avant et pendant l'accouplement, la grossesse et l'allaitement, la doxorubicine a provoqué des effets toxiques chez la mère comme chez les fœtus.

La doxorubicine a déjà été tenue responsable de lésions fœtales chez une femme enceinte qui en avait reçu. Les femmes qui reçoivent de la doxorubicine pendant la grossesse ou qui deviennent enceintes durant le traitement doivent être averties des dangers potentiels pour le fœtus.

Allaitement

La doxorubicine étant sécrétée dans le lait maternel, les mères qui reçoivent ce médicament ne doivent pas allaiter durant leur chimiothérapie.

Enfants

Les enfants sont plus exposés à la leucémie secondaire que le reste de la population. Des manifestations cardiotoxiques précoces et tardives ont été décrites chez les enfants. Au cours du suivi à long terme, plus de 20 % des enfants peuvent en venir à souffrir de dysfonctionnement cardiaque subclinique et 5 % pourront être affligés d'insuffisance cardiaque. Cette cardiotoxicité à long terme peut être associée à la dose de doxorubicine.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le traitement initial par le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE nécessite une surveillance étroite du patient ainsi que des épreuves de laboratoire complètes. Comme les autres agents cytotoxiques, le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut provoquer une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules néoplasiques, en particulier chez les leucémiques. Le clinicien doit donc surveiller les taux d'acide urique et la biochimie du sang de son patient, et être prêt à administrer un traitement de soutien ou un traitement pharmacologique afin de corriger cette situation. Les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale peuvent être prévenues ou réduites par l'hydratation du patient, par l'alcalinisation des urines et l'administration d'allopurinol.

La clairance générale de la doxorubicine est moins élevée chez les patients obèses (c.-à-d. > 130 % du poids idéal ; voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Autres cas particuliers).

Avant d'entreprendre le traitement, on doit évaluer la fonction cardiaque du patient, puis la surveiller pendant toute la durée du traitement, afin de réduire au minimum le risque d'atteinte cardiaque grave. On peut réduire ce risque en mesurant régulièrement la FÉVG pendant le traitement, de manière à pouvoir interrompre ce dernier immédiatement, dès le premier signe d'altération fonctionnelle. Parmi les méthodes d'évaluation quantitative convenant à la mesure répétée de la FÉVG, mentionnons l'angiographie isotopique multiplane (MUGA) et l'échocardiographie. On recommande d'évaluer la fonction cardiaque initiale en jumelant l'ÉCG à l'angiographie MUGA ou à l'échocardiographie, surtout en présence de facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la FÉVG par angiographie isotopique multiplane ou échocardiographie, surtout si la dose cumulative d'anthracycline est élevée (p. ex., $\geq 450 \text{ mg/m}^2$). La technique d'évaluation employée doit être la même pendant toute la durée du suivi.

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE n'est pas un agent antimicrobien.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par le chlorhydrate de doxorubicine :

<i>Appareil cardiovasculaire :</i>	tachycardie sinusale, anomalies de l'ÉCG, tachyarythmies, bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, réduction asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG), insuffisance cardiaque, arythmies aiguës menaçant le pronostic vital pendant l'administration du chlorhydrate de doxorubicine ou dans les quelques heures qui suivent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire : Manifestations tardives)
<i>Hématopoïèse :</i>	leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, hémorragie
<i>Appareil digestif :</i>	anorexie, nausées et vomissements, déshydratation, mucosite et stomatite, hyperpigmentation de la muqueuse buccale, œsophagite, douleurs abdominales, érosions de la muqueuse gastrique, hémorragies du tube digestif, diarrhée, colite
<i>Fonction hépatique :</i>	variation des taux des transaminases, hyperuricémie
<i>Système endocrinien :</i>	aménorrhée, bouffées vasomotrices, oligospermie, azoospermie, gain pondéral
<i>Fonction visuelle :</i>	conjonctivite, kératite, larmoiement
<i>Peau :</i>	alopécie, effets toxiques locaux, éruption cutanée et prurit, altérations cutanées, nécrose tissulaire locale grave lors de l'injection intraveineuse, risque d'extravasation, hyperpigmentation de la peau et des ongles, photosensibilité, hypersensibilité de la peau antérieurement irradiée (recrudescence d'un effet cutané lié à une radiothérapie antérieure), urticaire, érythème des extrémités, érythrodysesthésie palmo-plantaire
<i>Appareil circulatoire :</i>	phlébite, thrombophlébite, accidents thromboemboliques
<i>Appareil urinaire :</i>	coloration rouge des urines pendant 1 ou 2 jours après l'administration
<i>Effets vésicaux locaux :</i>	douleur, hémorragie et réduction occasionnelle de la capacité vésicale due à l'instillation
<i>Effets locaux :</i>	cellulite grave, vésication, nécrose tissulaire due à l'extravasation, traînées érythémateuses le long de la veine à proximité du point d'injection (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)
<i>Autres effets :</i>	anaphylaxie, infection, septicémie, leucémie lymphocytaire aiguë, leucémie myélogène aiguë, malaise ou asthénie, fièvre, frissons, choc, sensibilité croisée à la lincomycine

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le chlorhydrate de doxorubicine s'emploie principalement en association avec d'autres agents cytotoxiques. Le pouvoir toxique de ces agents peut donc s'additionner, surtout en ce qui a trait aux effets sur les fonctions médullaire et hématologique et à ceux sur l'appareil digestif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'administration de doxorubicine en association avec d'autres agents potentiellement cardiotoxiques, de même que l'emploi concomitant d'autres composés agissant sur le cœur (p. ex., bloqueurs des canaux calciques), exige que l'on surveille la

fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement. Les altérations de la fonction hépatique consécutives à des traitements concomitants peuvent perturber le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique ou la toxicité de la doxorubicine.

Les interactions médicamenteuses suivantes ont également été rapportées dans la documentation médicale :

- augmentation possible des concentrations plasmatiques de la doxorubicine et/ou de ses métabolites à la suite de l'administration préalable de paclitaxel ; cette interaction pharmacocinétique dépend du schéma posologique (horaire et séquence d'administration, dose et durée de la perfusion de même qu'intervalle d'administration) ; certaines données montrent que cet effet est mineur quand cette anthracycline est administrée avant le paclitaxel ;
- augmentation de l'élimination de la doxorubicine causée par le phénobarbital ;
- réduction possible des concentrations de phénytoïne causée par la doxorubicine ;
- inhibition possible de la biotransformation hépatique de la doxorubicine causée par la streptozocine ;
- exacerbation de la cystite hémorragique provoquée par le cyclophosphamide ;
- augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine ; et
- « récurrence » de pneumopathie inflammatoire aiguë causée par l'administration concomitante d'actinomycine D dans des délais variables après une radiothérapie locale chez l'enfant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSULTER LES DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

Posologie

Divers schémas posologiques ont été utilisés. Les recommandations suivantes s'appliquent lorsque le produit est administré seul uniquement.

Administration par voie i.v.

La dose totale de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE administrée pendant un cycle peut varier selon que ce produit est administré seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et selon l'indication. Le schéma posologique le plus souvent utilisé comprend une injection i.v. unique de 60 à 75 mg/m² à intervalles de 21 jours. Selon certains rapports, un autre schéma posologique entraînerait une moins grande fréquence d'insuffisance cardiaque, qui comprend l'administration hebdomadaire d'une dose de 20 mg/m². Enfin, la doxorubicine a également été administrée 3 jours de suite en doses de 30 mg/m², à intervalles de 4 semaines.

Dysfonctionnement hépatique : En présence d'une élévation de la bilirubinémie, la dose de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE doit être réduite de la manière suivante : si le taux de bilirubine se situe entre 1,2 et 3,0 mg/dl, la dose de départ recommandée doit être réduite de moitié ; s'il est > 3 mg/dl, administrer le quart de la dose de départ recommandée. La doxorubicine ne doit pas être administrée en présence d'insuffisance hépatique

grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Autres cas particuliers : Il peut être nécessaire d'envisager d'administrer de doses de départ plus faibles ou d'allonger l'intervalle entre les cycles si le patient a déjà reçu de nombreux traitements ou que sa moelle osseuse est atteinte, ou encore s'il s'agit d'un enfant, d'une personne âgée ou d'un patient obèse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration par voie intravésicale

L'instillation intravésicale n'est pas appropriée pour traiter les tumeurs de la vessie qui ont envahi la couche musculaire de la paroi vésicale. La dose de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE utilisée par instillation pour le traitement de carcinomes superficiels de la vessie est généralement de 50 à 80 mg dans 50 à 100 ml de chlorure de sodium injectable à 0,9 % USP. Le temps de contact varie de 1 à 2 heures. S'assurer que l'extrémité du cathéter soit bien dans la lumière de la vessie avant d'instiller la solution de chlorhydrate de doxorubicine. L'instillation doit avoir lieu une fois par semaine pendant 4 semaines, puis à intervalles d'un mois par la suite. Ce traitement peut continuer pendant un an ou plus, car aucun effet toxique général n'a été observé. La prudence s'impose lorsqu'il y a lieu de manipuler ou d'éliminer l'urine excrétée (se reporter aux **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**). Porter des gants de PVC et inactiver l'urine avec 10 ml ou plus d'hypochlorite de sodium (eau de Javel domestique) jusqu'à décoloration complète.

D'autres méthodes d'administration, comme l'administration par voie intra-artérielle et la perfusion continue ou de longue durée au moyen d'une pompe à perfusion appropriée, ont également été explorées.

Les études cliniques confirment l'efficacité de l'utilisation concomitante du chlorhydrate de doxorubicine avec d'autres antinéoplasiques. Les rubriques ci-dessous présentent les médicaments qui sont utilisés concomitamment avec le chlorhydrate de doxorubicine pour chacune des tumeurs concernées.

Leucémie lymphocytaire aiguë de l'adulte : Chlorhydrate de doxorubicine avec vincristine et prednisone ou avec cytarabine, vincristine et prednisone.

Leucémie lymphocytaire aiguë de l'enfant : Chlorhydrate de doxorubicine plus L-asparaginase, vincristine et prednisone.

Leucémie non lymphocytaire aiguë : Chlorhydrate de doxorubicine avec cytarabine ou avec cytarabine, vincristine et prednisone.

Carcinome mammaire : Traitement des cas précoces ou avancés : Chlorhydrate de doxorubicine avec 5-fluorouracile et(ou) cyclophosphamide, ou avec vincristine avec ou sans cyclophosphamide, ou avec un taxane.

Carcinome bronchique non à petites cellules : Chlorhydrate de doxorubicine avec cyclophosphamide, méthotrexate et procarbazine ou avec cyclophosphamide et cisplatine.

Carcinome bronchique à petites cellules : Chlorhydrate de doxorubicine avec vincristine ou étoposide (VP-16) et cyclophosphamide.

Maladie de Hodgkin : Chlorhydrate de doxorubicine avec bléomycine, vincristine et dacarbazine.

Lymphome non hodgkinien : Chlorhydrate de doxorubicine avec cyclophosphamide, vincristine et prednisone, ou bléomycine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone.

Carcinome de l'ovaire : Chlorhydrate de doxorubicine avec cisplatine.

Sarcome des tissus mous : Chlorhydrate de doxorubicine avec dacarbazine ou avec dacarbazine, cyclophosphamide et vincristine.

Carcinome de la vessie : Chlorhydrate de doxorubicine avec méthotrexate, vinblastine et cisplatine, ou cisplatine et cyclophosphamide ou avec 5-fluorouracile.

Carcinome de l'estomac : Chlorhydrate de doxorubicine avec 5-fluorouracile et mitomycine-C.

Mode d'emploi

L'administration minutieuse du chlorhydrate de doxorubicine diminue non seulement le risque d'infiltration périveineuse, mais elle peut également contribuer à réduire le risque de réactions locales, comme l'urticaire et les traînées érythémateuses le long de la veine. Une extravasation peut se produire durant l'administration intraveineuse de chlorhydrate de doxorubicine sans qu'il y ait nécessairement sensation de piqûre ou de brûlure, même s'il y a bel et bien retour de sang dans la seringue après aspiration. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestent, interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion et reprendre l'administration dans une autre veine.

Les mesures suivantes sont recommandées dans le cas d'une extravasation connue ou soupçonnée de chlorhydrate de doxorubicine :

1. Essai d'aspiration de la solution infiltrée.
2. Application locale intermittente de glace pendant 3 jours.
3. Élévation du membre affecté.
4. Observation étroite de la lésion.
5. Demander l'avis d'un chirurgien plasticien si la douleur persiste ou que les altérations cutanées évoluent toujours après 3 ou 4 jours. En cas d'ulcération, l'excision d'une large partie de la région atteinte doit être envisagée le plus tôt possible.

Le chlorhydrate de doxorubicine doit être administré lentement, dans la tubulure du nécessaire pour perfusion de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %. La tubulure doit être fixée à une aiguille de type Butterfly® ou à un autre type de dispositif approprié, placée de préférence dans une grosse veine. Si possible, éviter les veines qui passent au-dessus d'une articulation ou dans les membres où le retour veineux ou lymphatique est compromis. La vitesse de l'administration dépend de la taille de la veine et de la posologie, mais afin d'éviter le risque de thrombose ou d'extravasation périveineuse, le médicament ne doit pas

être administré en moins de 3 minutes, ni en plus de 10. Des bouffées vasomotrices et des traînées érythémateuses le long de la veine peuvent être le signe d'une administration trop rapide. L'injection directe en bolus n'est pas recommandée, en raison du risque d'extravasation qui peut survenir même s'il y a bel et bien retour de sang dans la seringue après aspiration (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Il n'est pas recommandé de mélanger les solutions de doxorubicine à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données spécifiques sur la compatibilité des produits concernés. L'addition de doxorubicine au 5-fluorouracile ou à l'héparine entraîne la formation d'un précipité.

Avant d'administrer un produit pour usage parentéral, vérifier, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, s'il contient des particules en suspension ou s'il a changé de couleur.

Administration intravésicale

La doxorubicine doit être instillée à l'aide d'un cathéter vésical et demeurer dans la vessie pendant 1 à 2 heures. Avant d'instiller la solution de chlorhydrate de doxorubine, on doit s'assurer que l'extrémité du cathéter se trouve bien dans la cavité vésicale. Pendant l'instillation, il faut tourner le patient afin de s'assurer que la solution entre en contact avec la totalité de la muqueuse vésicale. Afin d'éviter que la solution ne se dilue dans l'urine, indiquer au patient de ne boire aucun liquide pendant les 12 heures qui précèdent l'instillation. Une fois celle-ci terminée, dire au patient d'aller uriner.

SURDOSAGE

Le surdosage aigu par la doxorubicine aggrave les effets toxiques de la mucosite, de la leucopénie et de la thrombocytopénie. Il faut hospitaliser les patients qui sont gravement immunodéprimés par suite d'un surdosage aigu, et on doit leur administrer une antibiothérapie, des transfusions de plaquettes et de granulocytes, ainsi qu'un traitement symptomatique de la mucosite.

Le surdosage chronique causé par l'administration de doses cumulatives supérieures à 500 mg/m² accentue le risque de myocardiopathie et d'insuffisance cardiaque qui s'en ensuit. Les mesures à prendre en pareil cas consistent à administrer un traitement énergétique à base de digitaline et de diurétiques. L'emploi de vasodilatateurs périphériques a été recommandé.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

Mécanisme d'action

Bien qu'il ne soit pas entièrement élucidé, le mécanisme d'action du chlorhydrate de doxorubicine repose essentiellement sur le fait que ce médicament se lie de manière spécifique à l'ADN, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

Pharmacodynamie

Les études effectués sur des cultures cellulaires ont permis d'observer les propriétés suivantes : pénétration rapide du médicament à l'intérieur de la cellule, liaison à la chromatine périnucléolaire, inhibition rapide de la mitose et de la synthèse des acides nucléiques, mutagenèse et apparition d'aberrations chromosomiques. Les études animales ont permis, quant à elles, d'observer les effets suivants envers de nombreuses tumeurs expérimentales : immunodépression, carcinogénèse chez les rongeurs, induction de divers effets toxiques (comprenant une toxicité cardiaque progressive ou tardive), myélo-dépression chez toutes les espèces et atrophie des testicules chez les rats et les chiens.

Pharmacocinétique

Les résultats des études pharmacocinétiques montrent que le chlorhydrate de doxorubicine injectable, ordinaire ou radiomarké, est rapidement éliminé du plasma après administration intraveineuse et se lie fortement aux tissus. Comme en témoigne la fluorimétrie, environ 4 % à 5 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine en l'espace de 5 jours. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, 40 % à 50 % de la dose administrée étant récupérée dans la bile ou les fèces au bout de 7 jours. L'altération de la fonction hépatique ralentit l'excrétion et, par conséquent, entraîne une augmentation de la rétention de la doxorubicine et provoque une accumulation dans le plasma et les tissus. La doxorubicine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les fioles au réfrigérateur (2 °C – 8 °C), dans leur emballage, jusqu'au moment de l'emploi. Jeter toute portion inutilisée.

Vu la possibilité de contamination microbienne, l'administration du contenu de la fiole pour pharmacies doit se faire dans les huit heures qui suivent la ponction initiale. Le contenu des seringues préparées à partir de la fiole pour pharmacies doit être utilisé dans les 24 heures qui suivent la ponction initiale de la fiole pour pharmacies si celles-ci sont gardées à la température ambiante, ou dans les 48 heures si elles sont réfrigérées.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparation et manutention

1. Le personnel affecté à la préparation de ce médicament doit avoir reçu la formation nécessaire relativement aux techniques de reconstitution et de manipulation de ce produit. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler cet agent.
2. Les solutions d'antinéoplasiques doivent être préparées dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de biosécurité de classe II). La surface de travail doit être recouverte de papier absorbant jetable doublé d'une pellicule de plastique.

3. Les personnes qui préparent les solutions de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE doivent porter des gants de PVC, des lunettes de sûreté et des vêtements protecteurs, tels qu'un sarrau et un masque. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la région affectée à l'eau et au savon, ou encore rincer au bicarbonate de sodium. Ne pas frotter la peau avec une brosse et toujours se laver les mains après avoir retiré les gants.
4. En cas de contact oculaire, tenir la paupière de l'œil touché ouverte et rincer abondamment à l'eau claire pendant au moins 15 minutes, puis consulter immédiatement un médecin.
5. Les personnes qui manipulent et préparent régulièrement des antinéoplasiques doivent subir des examens hématologiques fréquents.
6. Instructions relatives à l'emploi de fioles grand format pour pharmacie
L'usage des fioles grand format pour pharmacie doit être réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu d'additifs aux solutés pour administration par voie i.v. La fiole grand format ne doit être perforée qu'une seule fois, mais elle peut servir à l'administration de plusieurs doses, par voie i.v. seulement.

La ponction doit être faite avec un dispositif de transfert ou d'administration stérile approprié. L'emploi répété d'une même seringue n'est pas recommandé, car cela peut causer des fuites et augmenter le risque de contamination microbienne et particulaire.

Dans une aire de travail appropriée telle qu'une hotte à flux laminaire, essuyer le bouchon de la fiole avec un tampon imbibé de solution antiseptique. Introduire le dispositif de transfert dans la fiole. Aspirer le contenu de la fiole dans une ou plusieurs seringues stériles en respectant minutieusement les règles de l'asepsie. En raison du risque de contamination microbienne, administrer le contenu de la fiole grand format pour pharmacie dans les 8 heures suivant la perforation du bouchon. Jeter toute portion inutilisée. Le contenu des seringues remplies à même la fiole grand format pour pharmacie doit être administré en l'espace de 24 heures après la perforation du bouchon si les seringues sont conservées à la température ambiante, ou de 48 heures, si elles sont réfrigérées.

Élimination

1. Porter des gants de PVC ainsi qu'un sarrau et un masque jetables afin d'éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées.
2. Tout le matériel (aiguilles, seringues, flacons, etc.), devant être jeté et ayant été en contact avec la doxorubicine doit être scellé séparément dans des sacs en plastique avec une étiquette mentionnant que le contenu est dangereux. Ce matériel doit être incinéré à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont trop serrés.
3. Si l'incinération est impraticable, le chlorhydrate de doxorubicine peut être neutralisé par addition d'hypochlorite de sodium (eau de Javel domestique) dans la fiole en quantité suffisante pour décolorer le produit. Prendre soin d'évacuer le chlore qui est généré durant la destruction, afin de ne pas créer de surpression. Jeter de façon sûre le produit neutralisé.

Aiguilles, seringues, matériel uniservice et réutilisable

Rincer le matériel avec une quantité appropriée d'hypochlorite de sodium. Jeter la solution dans l'évier en faisant couler l'eau. Éliminer le matériel jetable de manière sûre. Laver à fond le matériel réutilisable à l'eau et au savon.

Éclaboussures et contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Neutraliser la poudre ou le liquide renversés avec de l'hypochlorite de sodium (équivalent chlore : 1 %). Essuyer les éclaboussures soigneusement avec un morceau de gaze (ou une serviette), puis laver la surface contaminée à l'eau et absorber de nouveau le liquide dans de la gaze. Sceller le tout dans un double sac de polyéthylène et identifier comme déchets dangereux. Éliminer ces déchets par incinération ou en employant toute autre méthode approuvée. Les personnes affectées au nettoyage des éclaboussures doivent se laver les mains à l'eau et au savon.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE est une solution rouge-orange stérile destinée à l'usage intraveineux uniquement. Ce produit isotonique stérile ne contient aucun agent de conservation.

Chaque millilitre de solution injectable contient 2 mg de chlorhydrate de doxorubicine et les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de sodium à 0,9 %, eau pour injection. De l'acide chlorhydrique a été utilisé pour ajuster le pH à 3,0.

Le chlorhydrate de doxorubicine injectable est offert dans des fioles uniservices à abattant qui contiennent 10 mg (1 fiole de 5 ml par boîte), 50 mg (1 fiole de 25 ml par boîte) et 200 mg (1 fiole pour pharmacies de 100 ml par boîte).

À NOTER : L'EMPLOI DES FIOLES POUR PHARMACIES EST LIMITÉ AUX HÔPITAUX QUI POSSÈDENT UN PROGRAMME RECONNU D'ADDITIFS AUX SOLUTÉS. LES FIOLES POUR PHARMACIES SONT À PONCTION UNIQUE ET SERVENT À LA PRÉPARATION MULTIPLE D'INJECTIONS INTRAVEINEUSES SEULEMENT.

Incompatibilité

À moins que l'on ne dispose de données précises sur la compatibilité, on ne doit pas mélanger le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE avec d'autres médicaments. De plus, on doit éviter tout contact avec un produit alcalin, car il pourrait alors y avoir hydrolyse de la doxorubicine. En raison de la formation possible d'un précipité, la doxorubicine ne doit pas être mélangée à de l'héparine, ni à du 5-fluorouracile.

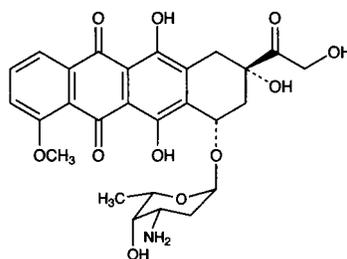
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de doxorubicine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexapyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-5,12-naphtacènedione



Formule développée :

Formule moléculaire : $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

Masse moléculaire : 579,99

Description

Le chlorhydrate de doxorubicine est une poudre hygroscopique rouge-orange presque inodore dont le point de fusion est de 205 °C. Il est soluble dans l'eau et dans les alcools dilués. Sa solubilité dans l'acétone, le benzène, le chloroforme, l'éther éthylique et l'éther de pétrole est pratiquement nulle. Le cycle anthracyclinique est lipophile, mais l'extrémité saturée de la molécule contient de nombreux groupements hydroxyles adjacents à l'aminoside, ce qui crée un centre hydrophile. Vu les fonctions acides de la portion phénolique et la fonction basique de l'aminoside, cette molécule possède des propriétés amphotères. La mesure du pK_a en solution dans de l'hydroxyde de sodium N/20 indique 8,22.

ESSAIS CLINIQUES

Des études cliniques ont montré que la doxorubicine possède un large spectre d'activité antitumorale contre les tumeurs solides et les cancers hématologiques chez l'adulte et l'enfant lorsqu'elle est administrée comme agent cytotoxique en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments. Les résultats thérapeutiques les plus importants provenant d'essais sur le traitement de divers cancers à l'aide du chlorhydrate de doxorubicine sont résumés ci-dessous.

L'administration de doxorubicine en monothérapie a entraîné les taux de rémission complète (RC) suivants dans divers types de tumeurs : sarcomes : 38 % ; cancer de l'endomètre : environ 40 %, cancer du poumon : taux médiocres de 15 % à 20 % selon le type de cellules ; cancer de l'œsophage : 5 % à 8 % ; cancer de l'estomac : 22 % à 25 % ; carcinome hépatocellulaire : 25 % ; cancer colorectal : < 5 % ; cancer du pancréas : 8 % à 10 %. En monothérapie, la doxorubicine a été associée à un taux de réponse objective globale d'environ 30 % dans les cas de cancer de la thyroïde et à un taux de réponse globale d'environ 20 % en présence d'épithéliomes de la tête et du cou.

Règle générale, les meilleurs taux de RC et de réponse objective dans les cas de carcinomes sensibles aux anthracyclines ont été observés dans les cas où d'autres antitumoraux, comme le cyclophosphamide, les corticostéroïdes (prednisone et dexaméthasone), la bléomycine, la vinblastine, la dacarbazine, le méthotrexate, la vincristine, le fluorouracile, les dérivés du platine, l'étoposide, les taxanes, l'actinomycine D, les dérivés de la nitroso-urée, la mitomycine C et l'hydroxyurée ont été administrés en concomitance avec le chlorhydrate de doxorubicine.

Les schémas thérapeutiques comprenant du chlorhydrate de doxorubicine ont augmenté considérablement les taux de RC dans le cas de la maladie de Hodgkin (jusqu'à 75 %), de la leucémie myéloblastique aiguë (60 % à 82 %) et du cancer du sein (70 % à 80 %).

Si l'on en croit certaines données, la cardiotoxicité du chlorhydrate de doxorubicine peut être réduite, car celles-ci révèlent que l'administration hebdomadaire d'une faible dose (20 mg/m²) est moins cardiotoxique que l'administration d'une forte dose (de 60 à 75 mg/m²) toutes les 3 semaines. Ces données ont également été confirmées dans le cas où le chlorhydrate de doxorubicine est administré en concomitance avec d'autres médicaments. La dose totale de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE administrée au patient doit tenir compte des traitements antérieurs avec des composés apparentés, comme l'épirubicine et la daunorubicine ou des dérivés de l'anthracène, ainsi que de la radiothérapie du médiastin. Fait plus important, on recommande que la dose cumulative maximale ne dépasse pas 550 mg/m², et que la fonction cardiaque des patients recevant une dose cumulative supérieure à 450 mg/m² soit surveillée de près (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Administrée par voie intraveineuse, le chlorhydrate de doxorubicine quitte rapidement le compartiment plasmatique des rongeurs pour atteindre le foie, la rate, les reins, les poumons et le cœur. L'excrétion du médicament est lente se fait principalement par le foie.

Chez l'homme aussi le chlorhydrate de doxorubicine quitte rapidement le plasma et possède un large volume de distribution, ce qui suggère qu'il se retrouve en grande quantité dans les tissus. L'excrétion urinaire, comme le montre les études fluorométriques, est minime. Seul 5 % du médicament est excrété par cette voie durant les cinq premiers jours, ce qui suggère une liaison tissulaire prolongée. L'administration d'une dose de 1,5 mg/kg de doxorubicine marquée au tritium a permis d'observer qu'environ 50 % du médicament se retrouve dans les fèces après 7 jours, sous forme radioactive. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique par contre, l'excrétion fécale ne comptait que pour 20 %. Le métabolisme de la doxorubicine a lieu principalement dans le foie et conduit au doxorubicinol et à plusieurs autres dérivés aglycones. Environ 50 % du médicament est excrété tel quel dans la bile et 30 % sous forme de conjugués. L'excrétion biliaire a été mesurée chez un patient durant une semaine ; 40 % de la dose administrée a été retrouvée dans la bile sous forme de dérivé fluorescent.

Les principaux produits observés par fluorescence, tant dans l'urine que dans la bile, étaient la doxorubicine, suivie du doxorubicinol. Chez les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique, les études pharmacocinétiques ont montré la présence de métabolites du chlorhydrate de doxorubicine en concentrations qui sont demeurées longtemps élevées dans le plasma, et qui ont été associées à une toxicité clinique très importante. Il est donc nécessaire de réduire la dose par paliers chez ces patients.

Ni le chlorhydrate de doxorubicine, ni aucun de ses métabolites fluorescents n'ont pu être détectés dans des échantillons de liquide céphalorachidien prélevés à divers intervalles chez des sujets ayant reçu du chlorhydrate de doxorubicine. Ces patients comprenaient des sujets souffrant de leucémie méningée avec métastases cérébrales, condition dans laquelle la barrière hémato-encéphalique peut très bien être altérée.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du chlorhydrate de doxorubicine chez la souris suisse varie grandement selon la voie d'administration. La DL_{50} est de 8,5 mg/kg par voie intrapéritonéale, de 21,1 mg/kg par voie intraveineuse et de > 750 mg/kg par voie orale.

Les études sur la toxicité chronique menées chez le lapin et le chien ont donné les résultats suivants. L'administration d'une dose quotidienne intraveineuse de 0,125 mg/kg pendant trois mois n'a causé ni mortalité, ni altération morphologique ou fonctionnelle chez l'une ou l'autre espèce. Quelques lésions mineures ont été observées chez les lapins après l'administration d'une dose quotidienne de 0,25 mg/kg et quelques lésions plus graves ont été trouvées chez les chiens, chez qui le taux de mortalité a atteint 30 %. La dose de 0,5 mg/kg/jour a produit un taux de

mortalité de 40 % chez les lapins en l'espace de deux mois, et un taux de mortalité de 100 % chez les chiens en moins de 10 jours. Les organes touchés étaient la muqueuse gastro-intestinale, le tissu hématopoïétique et les testicules chez les deux espèces, les reins chez le lapin et la peau chez le chien.

Tératologie

L'administration de 0,8 mg/kg/jour de chlorhydrate de doxorubicine à des rates en période d'organogenèse a produit une augmentation de l'incidence de résorption fœtale, ainsi que des malformations du squelette et des tissus mous. L'administration intraveineuse de 0,1 mg/kg/jour de chlorhydrate de doxorubicine à des lapines a eu un effet délétère sur l'implantation et a entraîné une résorption du fœtus. À la dose de 0,6 mg/kg/jour, le médicament est devenu abortif. L'administration d'une seule dose élevée de 2 ou 4 mg/kg le 3^e jour de la grossesse bloque l'implantation chez la lapine. Si l'administration a lieu le 7^e jour de la grossesse, le médicament se révèle embryotoxique et, aux 11^e, 15^e ou 20^e jours de la grossesse, il devient abortif.

Pouvoir carcinogène

Le chlorhydrate de doxorubicine est carcinogène chez le rat. En effet, l'injection intraveineuse d'une dose unique de 8,0 mg/kg après 33 semaines en moyenne a provoqué l'apparition d'un fibroadénome du sein chez 6 animaux d'un groupe de 25. Un adénocarcinome du sein s'est développé chez un autre animal.

Généralités

On a comparé le chlorhydrate de doxorubicine PFS à la préparation ordinaire lyophilisée en administrant l'un et l'autre par voie i.p. à des souris atteintes de la leucémie P388 et par voie i.v. à des souris atteintes de leucémie macroscopique. Aucune différence n'a été notée entre les deux préparations quant à l'activité ou à la toxicité.

Dans les études portant sur la tolérance locale menées chez la souris, le rat, le lapin et le chien, les lésions produites par la doxorubicine PFS étaient semblables à celles que produit la préparation lyophilisée, tant par voie intraveineuse que par voie intradermique. Aucun signe d'incompatibilité entre la doxorubicine PFS et le sang, le plasma ou le sérum humains n'a été trouvé dans les autres épreuves.

RÉFÉRENCES

1. Zunino, F., et al: Interaction of Daunomycin and its Derivatives with DNA. *Biochim Biophys. Acta* 277: 489-498, 1972.
2. Di Marco, A., et al: Interaction of Some Daunomycin Derivatives with Deoxyribonucleic Acid and Their Biological Activity. *Biochem. Pharmacol.* 20(6):1323-1328, 1971.
3. Di Marco, A.: Interactions of Oncostatic Agents with Molecular Mechanisms Involved in Transformation and Proliferation. *Eur. Assoc. Cancer Res. 2nd Meet. (Heidelberg, Oct. 2-5, 1973).*
4. Silvestrini, R., et al: Biological Activity of Adriamycin *in vitro*. *Tumori* 56(3): 137-148, 1970. (It. Eng. summary).
5. Wang, J.J. et al: Comparative Biochemical Studies of Adriamycin and Daunomycin in Leukemic Cells. *Cancer Res.* 32:511-515, 1972.
6. Meriwether, W.D., and Bachur, N.R.: Inhibition of DNA and RNA Metabolism by Daunorubicin and Adriamycin in L1210 Mouse Leukemia. *Cancer Res.* 32:1137-1142, 1972.
7. Vig, B.K.; Chromosome Aberrations Induced in Human Leukocytes by the Antileukemic Antibiotic Adriamycin. *Cancer Res.* 31:32-38, 1971.
8. Duarte-Karim, M.: Affinity of Adriamycin to Phospholipids. A Possible Explanation for Cardiac Mitochondrial Lesions. *Biochem. Biophys. Research Comm.* 71:658-663, 1976.
9. Tritton, T.R. et al: Adriamycin: A Proposal on the Specificity of Drug Action. *Biochem. Biophys. Research Comm.* 84:802-808, 1978.
10. Handa, K. and Sato, S.: Generation of Free Radicals of Quinone Group Containing Anticancer Chemicals in NADPH Microsome System as Evidenced by Initiation of Sulfite Oxidation. *Gann.* 66:43-47, 1975.
11. Bachur, N.R., et al: Anthracycline Antibiotic Augmentation of Microsomal Electron Transport and Free Radical Formation. *Mol. Pharmacol.* 13:901-910, 1977.
12. Doroshow, J.H., et al: Doxorubicin Toxicity: The Interaction of Drug and Endogenous Defenses against Free Radical Attack. *Clin. Res.* 26:434A, 1978.
13. Myers, C.E. et al: Adriamycin: The Role of Lipid Peroxidation in Cardiac Toxicity and Tumour Response. *Science* 197:165-176, 1977.
14. Blum, R.H., and Carter, S.K.: Adriamycin: A New Anticancer Drug with Significant Clinical Activity. *Ann. Intern. Med.* 80:249-259, 1974.

15. Tan, C., et al: Adriamycin Alone and in Combination in the Treatment of Childhood Neoplastic Disease. In, Ghione M., et al (eds.): *Ergebnisse der Adriamycin Therapie. Adriamycin Symposium Frankfurt/Main, 1974.* Berlin: Springer-Verlag, pp. 71-82, 1975.
16. Tan, C., et al: Adriamycin - An Antitumour Antibiotic in the Treatment of Neoplastic Diseases. *Cancer* 32(1):9-19, 1973.
17. Bonadonna, G., et al: Clinical Trials with Adriamycin -Results of Three Years Study. In, Carter, S.K., et al (eds): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag pp. 139-152, 1972.
18. Wang, J.J., et al: Therapeutic Effect and Toxicity of Adriamycin in Patients with Neoplastic Disease. *Cancer* 28(4):837-843, 1971.
19. Rozman, C., et al: Clinical Trials of Adriamycin. In, Carter, S.K., et al.(eds): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag, pp. 188-194, 1972.
20. Madon, E., et al: Adriamycin Use in Solid Tumours and in Lymphoblastic Leukemia of Children. In, Carter, S.K., et al. (eds): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag, pp. 234-235, 1972.
21. Middleman, E., et al: Clinical Trials with Adriamycin. *Cancer* 28(4): 844-850, 1971.
22. Frei, E., III, et al: Clinical Trials of Adriamycin. In, Carter, S.K., et al.(eds): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag, pp. 153-160, 1972.
23. Bonadonna, G., et al: Evaluation of Adriamycin Alone and in Combination in Human Neoplasia. *Int. Cong. Chemotherapy. Abstract 8 (Athens 8-14 Sep 1973).* Vol. C (Abstr.B. VII-3).
24. O'Bryan, R.M., et al: Phase II Evaluation of Adriamycin in Human Neoplasia. *Cancer* 32:1-8, 1973.
25. Blum, R.H.: An Overview of Studies with Adriamycin in the United States. *Cancer Chemotherapy. Rep. Pt. 3,6(2):247-251, Oct. 1975.*
26. Fossati Bellani, F., et al: Adriamycin in Wilm's Tumour Previously treated with Chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 11:593-595, 1975.
27. Benjamin, R.S., et al: Adriamycin Chemotherapy - Efficacy, Safety and Pharmacologic Basis of an Intermittent Single High Dosage Schedule. *Cancer* 33(1):19-27, 1974.
28. Gottlieb, J.A.: Adriamycin: Activity in Solid Tumours. In, Ghione, M., et al. (eds): *Ergebnisse der Adriamycin Therapie. Adriamycin Symposium. Frankfurt/Main 1974.* Berlin: Springer-Verlag. pp. 95-102, 1975.

29. Benjamin, R.S., et al: Adriamycin: A New Effective Agent in the Therapy of Disseminated Sarcomas. *Med. Ped. Oncology*. 1:63-76, 1975.
30. Oldham, R.K., and Pomeroy, T.C.: Treatment of Ewing's Sarcoma with Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother. Rep.* 56:635-639, 1972.
31. Savlov, E.D., et al: Study of Adriamycin vs. Cycloleucine in Treatment of Sarcomas. *Am. Soc. Clin. Oncol. Proc. 10th Annu. Meet. (Houston, Mar. 27-30, 1974)*, vol. 15, p. 169, 1974 (Abstr. 738).
32. Rosenbaum, C., et al: Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 18:287, 1977.
33. Gottlieb, J.A., et al: Adriamycin (NSC 123127) Used Alone and in Combination for Soft Tissue and Bony Sarcomas. *Cancer Chemother. Rep. Part 3, Vol. 6:271-282*, 1975.
34. Cortes, E.P., et al: Amputation and Adriamycin in Primary Osteosarcoma: A 5-Year Report. *Cancer Treat. Rep.* 62: 271-277, 1978.
35. Fossati Bellani, F., et al: Adjuvant Treatment with Adriamycin in Primary Operable Osteosarcoma. *Cancer Treat. Rep.* 62:279-281, 1978.
36. Hoogstraten, B., and George, S.: Adriamycin and Combination Chemotherapy in Breast Cancer. *Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet. (Houston, Mar. 27-30, 1974)*, Vol. 15, p.70, 1974 (Abstr. 279).
37. Gottlieb, J.A., et al: Superiority of Adriamycin over Oral Nitrosoureas in Patients with Advanced Breast Carcinoma. *Cancer* 33(3): 519-526, 1974.
38. Ahmann, D.I., et al: A Phase II Evaluation of Adriamycin (NSC-123127) as Treatment for Disseminated Breast Cancer. *Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet. (Houston, Mar 27-30, 1974)*, Vol. 15, p.100, 1975. (Abstr. 397).
39. Rosner, K., et al: Randomized Study of Adriamycin (ADM) vs. Combined Therapy (FCP) vs. Adrenalectomy (ADX) in Breast Cancer. *Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet. (Houston, Mar. 27-30, 1974)*. Vol. 15, p.63, 1974. (Abstr. 252).
40. Creech, R.H., et al: Low Versus High Dose Adriamycin Therapy of Metastatic Breast Cancer. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19:315, 1978.
41. Slavik, M.: Adriamycin Activity in Genitourinary and Gynecologic Malignancy. *Cancer Chemother. Rep. Pt. 3,6(2):297-303*, Oct. 1975.
42. Cortes, E.P., et al: Adriamycin in Advanced Bronchogenic Carcinoma. *Cancer* 34:518-525, 1974.

43. Praga, C.: Co-operative Clinical Study on Adriamycin in Advanced Lung Tumours. In, Carter, S.K., et al (eds): International Symposium on Adriamycin. New York: Springer-Verlag, pp. 173-179, 1972
44. Kenis, Y., et al: Results of a Clinical Trial with Intermittent Doses of Adriamycin in Lung Cancer. *Eur. J. Cancer*, 8:485-489, 1972.
45. Gottlieb, J.A., and Hill, C.S.: Chemotherapy of Thyroid Cancer with Adriamycin. *N. Eng. J. Med.* 290 4):193-197, 1974.
46. Sokal, M. and Harmer, C.L.: Chemotherapy for Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *Clin. Oncol.* 4:3-10. 1978.
47. Moertel, C.C. and Lavin, P.T.:Phase II-III Chemotherapy Studies in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63:1863-1869, 1979.
48. The Gastrointestinal Tumour Study Group: Phase II-III Chemotherapy Studies in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63:1871-1876, 1979.
49. Moertel, C.G.: Clinical Management of Advanced Gastrointestinal Cancer. *Cancer* 36:675-682, 1975.
50. Sallan, S.E., et al: Intermittent Combination Chemotherapy with Adriamycin for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Results. *Blood* 51:425-433, 1978.
51. Rodriguez, V., et al: Combination 6-mecaptopurine-Adriamycin in Refractory Adult Acute Leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18(4):462-466, 1975.
52. Priesler, H.D., et al: Adriamycin-Cytosine Arabinoside Therapy for Adult Acute Myelocytic Leukemia. *Cancer Treat. Rep.* 61:89-92, 1977.
53. Starling, K.A., et al: Adriamycin, Vincristine, and Prednisone for Remission Induction in Children with Acute Nonlymphocytic Leukemia (ANLL) *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:442, 1980.
54. Preisler, H., et al: Treatment of Acute Myelocytic Leukemia: Effects of Early Intensive Consolidation. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 18:443, 1980.
55. McCredie, K.B.: Current Concepts in Acute Leukemia. *Post. Grad. Med.* 61:221-224, 1977.
56. Elias, L., et al: Reinduction Therapy for Acute Leukemia with Adriamycin, Vincristine, and Prednisone: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat. Rep.* 63:1413-1415, 1979.
57. D'Angio, G.J., et al: Results of the Second National Wilm's Tumour Study (NWTS-2) *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 20:309, 1979.

58. Evans, A.E.,: Staging and Treatment of Neuroblastoma. *Cancer* 45:1799-1802, 1980.
59. Benjamin, R.S., et al: Advances in the Chemotherapy of Soft Tissue Sarcomas. *Med. Clin. North Am.* 61:1039-1043, 1977.
60. Antman, K., et al: Effective Adjuvant Chemotherapy for Localized Soft Tissue Sarcoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:141, 1980.
61. Decker, D.A., et al: Preliminary Study of a Combination of Adriamycin, Bleomycin and Diammine dichloroplatinum in Advanced Cancer. *Med. and Ped. Oncology* 5:189-192, 1978.
62. Ultmann, J.E., et al: A "Broad Spectrum" Anticancer Agent Doxorubicin. *Current Prescribing* 8/28, pp. 68-72, 1978.
63. Gasparini, M., et al: Sequential Adjuvant Combination Chemotherapy in Ewing's Sarcoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19-:363, 1978.
64. Sutow, W.W., et al: Multidrug Adjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma: Interim Report of the Southwest Oncology Group Studies. *Cancer Treat. Rep.* 62:289-294, 1978.
65. Ettinger, L.J., et al: Adriamycin (ADR) and Cis-Diammine dichloroplatinum (DPP) as Adjuvant Therapy in Osteosarcoma of the Extremities. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:392, 1980.
66. Marcove, R., et al: Limb Salvage Resection and Chemotherapy (CT): Improved Survival and Function for Osteogenic Sarcoma (OSA) of the Proximal Humerus. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:402, 1980.
67. Eilber, F.B., et al: Limb Salvage for Osteosarcoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 20:330, 1979.
68. Jaffe, N., et al: High-dose Methotrexate in Osteogenic Sarcoma: A 5-Year Experience. *Cancer Treat. Rep.* 62:259-264, 1978.
69. Bull, J.M., et al: A Randomized Comparative Trial of Adriamycin Versus Methotrexate in Combination Drug Therapy. *Cancer* 41:1649-1657, 1978.
70. Smalley, R.V., et al: A Comparison of Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-Fluorouracil (CAF) and Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Vincristine, Prednisone (CMFVP) in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 40:625-632, 1977.
71. DeLena, M., et al: Adriamycin Plus Vincristine Compared to and Combined with Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil for Advanced Breast Cancer. *Cancer* 35:1108-1115, 1975.

72. Hortobagyi, B.N., et al: Combination Chemotherapy of Ovarian Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP), Adriamycin (Adr) and Cytosine (CTX). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:379, 1978.
73. Creech, R.H., et al: A Comparison of Standard Dose Adriamycin (SDH) and Low Dose Adriamycin (LDA) as Primary Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:142, 1980.
74. Marcus, F., et al: 5FU + Oncovin + Adriamycin + Mitomycin-C (FOAM). An Effective New Therapy for Metastatic Breast Cancer Patients - Even Those Who have Failed CMF. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 20:306, 1979.
75. Muss, H.B., et al: Adriamycin Versus Methotrexate in Five-Drug Combination Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. Cancer 42:2141-2148, 1978.
76. Salmon, S.E. and Jones, S.E.: Studies of the Combination of Adriamycin and Cyclophosphamide (Alone or with Other Agents) for the Treatment of Breast Cancer. Oncology 36: 40-47, 1979.
77. Ehrlich, C.E., et al: Combination Chemotherapy of Ovarian Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP), Adriamycin (Adr) and Cytosine (CTX). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:379, 1978.
78. Turbow, M.M., et al: Chemotherapy of Ovarian Cancer: Randomization between Melphalan and Adriamycin-Cyclophosphamide. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:394, 1978.
79. Williams, C.J. and Whitehouse, J.M.A.: Combination Chemotherapy of Advanced Ovarian Carcinoma with Cis-Diamminedichloroplatinum (DDC) Adriamycin and Cyclophosphamide (PACe). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:136, 1980.
80. Turbow, M.M. et al: Chemotherapy of Ovarian Carcinoma: A Comparison of Melphalan vs. Adriamycin-Cyclophosphamide. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:196, 1980.
81. Ehrlich, C.E., et al: Response, "Second Look": Status and Survival in Stage III-IV Epithelial Ovarian Cancer Treated with Cis-Dichlorodiammine-platinum (IIC)(Cis-Platinum), Adriamycin (Adr) and Cyclophosphamide (CTX). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:423, 1980.
82. Wallach, R.C., et al: Chemotherapy of Recurrent Ovarian Cancer with Cis-Dichlorodiammine Platinum II and Adriamycin. Obstet. and Gynec. 55:371-372, 1980.
83. Bruckner, H.W., et al: Controlled Prospective Trial of Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-Fluorouracil for the Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Preliminary Report. Cancer Treat. Rep. 63:297-299, 1979.

84. Livingston, R.B., et al: Small-Cell Carcinoma of the Lung: Combination Chemotherapy and Radiation. *Ann. Intern. Med.* 88:194-199, 1978.
85. Chahanian, A.P., et al: MACC (Methotrexate, Adriamycin, Cyclophosphamide, and CCNU) in Advanced Lung Cancer. *Cancer* 43:1590-1597, 1979.
86. Gralla, R.J., et al: Cis-dichlorodiammineplatinum II (DDP), Adriamycin and Cyclophosphamide Combination Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Bronchogenic Carcinoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19:353, 1978.
87. Mundia, A., et al: Combination Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 17:107, 1976.
88. Bitran, J.D. et al: Cyclophosphamide, Adriamycin, Methotrexate, and Procarbazine (CAMP) Effective Four-Drug Combination Chemotherapy for Metastatic Non-Oat Cell Bronchogenic Carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 60:1225-1230, 1979.
89. Cusumano, C.L., and Thar, T.C.: Aggressive Chemotherapy (CT) for Limited Stage Small Cell Bronchogenic Carcinoma (SCBC). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:447, 1980.
90. Bitran, J., et al: Cyclophosphamide, Adriamycin, and Cis-Platinum in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (SLC). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:447, 1980.
91. Evans, W.K., et al: Cyclophosphamide, Adriamycin, and Cis-Platinum in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:447, 1980.
92. Cohen, J.M., et al: MACC in Advanced Lung Cancer (ALC): Reduction in Hematologic Toxicity without Compromising Effectiveness. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:450, 1980.
93. Cohen, M.J., et al: Cyclic Alternating Combination Chemotherapy for Small Cell Bronchogenic Carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 63:163-170, 1979.
94. Greco, F.A.: Small Cell Lung Cancer. Complete Remission and Improved Survival. *Am. J. Med.* 66:625-630, 1979.
95. Einhorn, L.H., et al: Long Term Results in Combined-Modality Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung. *Semin. Oncology* 5:309-313, 1978.
96. Butler, T.P., et al: 5-Fluorouracil, Adriamycin and Mitomycin-C (FAM), Chemotherapy for Adenocarcinoma of the Lung. *Cancer* 43:1183-1188, 1979.
97. Hyde, L., et al: Combined Chemotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Chest* 23:603-607, 1978.
98. Santoro, A. et al: Non-Cross Resistant Regimens (MOPP and ABVD) vs. MOPP alone in Stage IV Hodgkin Disease (HD). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:470, 1980.

99. Santoro, A., and Bonadonna, G.: Prolonged Disease-Free Survival in MOPP-Resistant Hodgkin's Disease After Treatment with Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2:101-105, 1979.
100. Porzig, K.J., et al: Treatment of Advanced Hodgkin's Disease with B-CAVe Following MOPP Failure. *Cancer* 41:1670-1675, 1980.
101. McKelvey, E.M.: Review of CHOP-HOP Combination Chemotherapy in Malignant Lymphoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19:415, 1978.
102. Canetta, R., et al: Sequential Non-Cross Resistant Regimens (CVP and ABP) in Advanced Non-Hodgkin Lymphomas (NHC). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:189, 1980.
103. Laurence, J.C., et al: Six Drug (COP-BLAM) Combination Chemotherapy of Diffuse Histiocytic Lymphoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:191, 1980.
104. Monfardini, S., et al: Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (CVP) Versus Adriamycin, Bleomycin and Prednisone (ABP) in Stage IV Non-Hodgkins Lymphomas. *Med Pediatr Oncol.* e:67-74, 1977.
105. Schein, P.S., et al: Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (BACOP) Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Diffuse Histicytic Lymphoma. *Ann. Inter. Med.* 85:417-422, 1976.
106. Williams, S.D., et al: Chemotherapy of Bladder Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (DDP) Adriamycin (Adr) and 5-Fluorouracil (5-FU). *proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19:316, 1978.
107. Yagoda, A.: Chemotherapy of Metastatic Bladder Cancer. *Cancer* 45:1879-1888, 1980.
108. Sternberg, J.J., et al: Combination Chemotherapy (CISCA) for Advanced Urinary Tract Carcinoma. *JAMA* 23:2282-2287, 1977.
109. Schein, P.S., et al: The FAM (5-Flourouracil, Adriamycin, Mitomycin-C) and SMF (Streptozotocin, Mitomycin-C, 5-Flourouracil) Chemotherapy Regimens. In: *Mitomycin-C. Current Status and New Developments.* Schein PS ed, New York, Academic Press 1979, pp. 133-143.
110. Panattiere, F.J. and Heilbrun, L.: Experiences with Two Treatment Schedules in the Combination Chemotherapy of Advanced Gastric Carcinoma. In: *Mitomycin C. Current Status and New Developments.* Schein PS ed. New York, Academic Press 1979 pp. 145-157.
111. Bitran, J.D., et al: Treatment of Metastatic Pancreatic and Gastric Adenocarcinomas with 5Flourouracil, Adriamycin and Mitomycin C (FAM) *Cancer Treat, Rep.* 63:2041-2051, 1979.

112. Bunn, P.A., Jr., et al: 5-Flourouracil, Methyl CCNU, Adriamycin and Mitomycin C in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 62:1287-1293, 1978.
113. Levi, J.A., et al: Improved Combination Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Br Med J* 2:1471-1473, 1979.
114. Woods, R.L., et al: Metastatic Adenocarcinomas of Unknown Primary Site. *N. Engl. J. Med.* 303:87-89, 1980.
115. Valentine, J., et al: Combination Chemotherapy for Adenocarcinoma of Unknown Primary Origin. *Cancer Clin. Trials* 2:265-268, 1979.
116. Davis, H.L.: Daunorubicin and Adriamycin in Cancer Treatment: An Analysis of Their Roles and Limitations. *Cancer Treat Rep.* 63:809-815, 1979.
117. Falkson, G., et al: Chemotherapy Studies in Primary Liver Cancer. *Cancer* 42:2149-2156, 1978.
118. Dewys, W.D., et al: Comparative Trial of Adriamycin and 5-Flourouracil in Advanced Prostatic Cancer-Progress Report. *Cancer Treat Rep.* 61:325-330, 1977.
119. Ihde, D., et al: Effective Treatment of Hormonally Unresponsive Metastatic Carcinoma of the Prostate with Adriamycin and Cyclophosphamide. *Cancer* 45:1300-1310, 1980.
120. deTribolet, N., and Barrelet, L.: Successful Chemotherapy of Pinealoma. *Lancet* 2:1228-1229, 1977.
121. Drasin, H.: Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *West. Med. J.* 128:106-111, 1978.
122. Alberts, D.S., and Salmon, S.E.: Adriamycin (NSC-123127) in the Treatment of Alkylator-Resistant Multiple Myeloma: A Pilot Study. *Cancer Chemother. Rep.* 59:345-350, 1975.
123. Johnson, P.J., et al: Induction of Remission in Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin. *Lancet* 1:1006-1009, 1978.
124. Bruckner, H.W. and Deppe, G.: Combination Chemotherapy of Advanced Endometrial Adenocarcinoma With Adriamycin, Cyclophosphamide, 5-Flourouracil and Medroxyprogesterone Acetate. *Obstet. Gynec.* 50:105-125, 1977.
125. Thigpen, J.T., et al: Phase II Trial of Adriamycin in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat. Rep.* 63:21-27, 1979.

126. Nathanson, L. and Kovacs, S.G.: Chemotherapeutic Response in Metastatic Medulloblastoma. Report of two cases and a review of the Literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 4:105-110, 1978.
127. Legha, S.S., et al: Chemotherapy for Metastatic Carcinoid Tumours: Experiences with 32 Patients and a Review of the Literature. *Cancer Treat. Rep.* 61:1699-1703, 1977.
128. Camabareri, R.J., et al: FAM, 5-Flourouracil (F), Adriamycin (A) and Mitomycin-C(M) in Cholangiocarcinoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer. REs.* 21:419, 1980.
129. Scouros, M., et al: Complete Remission (CR) in Chronic Lumphocytic Leukemia (CLL) Treated with Combination Chemotherapy. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:441, 1980.
130. Odujinhin, O., et al: Clinical Experience with Adriamycin. *Cancer Chemother. Rep.* 37:95, 1973.
131. Minow, R.A., et al: Adriamycin Cardiomyopathy: An Overview with Determination of Risk Factors. *Cancer Chemother. Rep. Pt. 3, 6(2):* 195-201, Oct. 1975.
132. Gilladoga, A., et al: The Cardiotoxicity of Adriamycin (NSC-123127) in Children. *Cancer Chemother. Rep. Pt. 3, 6(2):* 203-214, Oct. 1975.
133. Merrill, J., et al: Adriamycin and Radiation: Synergistic Cardiotoxicity. (Letter to the Editor). *Ann. Intern. Med.* 82(1): 122-123, Jan. 1975.
134. Denine, E.P., and Schmidt, L.H.: Adriamycin-induced Myopathies in the Rhesus Monkey with Emphasis on Cardiomyopathy. *Sec. Toxicol. 14th Annu. Meet. (Williamsburg, Va, 9-13, Mar. 1975). Abstracts of Papers.* p.81, 1975 (Abstr. 101).
135. LeFrak, E.A., et al: A Clinicopathologic Analysis of Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer* 32(2): 302-314, 1973.
136. Billingham, M., et al: Endomyocardial Biopsy Findings in Adriamycin Treated Patients. *Am. Soc. Clin. Oncol. Proc. 12th Annu. Meet. (Toronto, Canada, May 4-5, 1976). Vol. 17, p. 281, 1976. (Abstr. C-180).*
137. Jaenke, R.S.: Delayed and Progressive Myocardial Lesions After Adriamycin Administration in the Rabbit. *Cancer Res.* 36:2958-2966, Aug. 1976.
138. Cortes, E.P., et al: Adriamycin Cardiotoxicity - A Clinicopathological Correlation. *Cancer Chemother. Rep., Pt. 2, 6(2):*215-225, Oct. 1975.
139. Minow, R.A., et al: QRS Voltage Change with Adriamycin Administration. *Cancer Treat. Rep.* 62(6):931-934, June 1978.
140. Carlon, G.C.: Prazosin in Acute Anthracycline Cardiomyopathy. *Chest* 77: 570-572, 1980.141.

141. Ewy, G.A., et al: Detection of Adriamycin Cardiotoxicity by Echocardiography. *Ariz. Med.* 35:402-405, 1978.
142. Balcerzak, S.P., et al.: Systolic Time Intervals in Monitoring Adriamycin-induced Cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 62:893-899, 1978.
143. Bloom, K.R., et al: Echocardiographic Evaluation of Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer* 41:1265-1269, 1978.
144. Ramos, A., et al: Echocardiographic Evaluation of Adriamycin Cardiotoxicity in Children. *Cancer Treat. Rep.* 60:1281-1284, 1976.
145. Alexander, J. et al: Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantitative Radionuclide Angiocardiology. *N. Eng. J. Med.* 300:278-283, 1979.
146. Billingham, M.E.: Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphologic Changes. *Cancer Treat. Rep.* 62:865-872, 1978.
147. Mason, J.W., et al: Invasive and Noninvasive Methods of Assessing Adriamycin Cardiotoxic Effects in Man: Superiority of Histopathologic Assessment Using Endomyocardial Biopsy. *Cancer Treat. Rep.* 62:857-864, 1978.
148. Bristow, M.R., et al.: Doxorubicin Cardiomyopathy: Evaluation by Phonocardiography, Endomyocardial Biopsy and Cardiac Catheterization. *Ann. Intern. Med.* 88:168-175, 1975.
149. Wortman, J.E., et al: Sudden Death During Doxorubicin Administration. *Cancer* 44(5): 1588-1591, Nov. 1979.
150. Ershler, W.B., et al: Adriamycin Enhancement of Cyclophosphamide-induced Bladder Injury. *J. Urol.* 123:121-122, 1980.
151. Greco, F.A., et al: Adriamycin and Enhanced Radiation Reaction in Normal Esophagus and Skin. *Ann. Intern. Med.* 85(3):294-298, 1976.
152. Mayer, E.G., et al: Complications of Irradiation Related to Apparent Drug Potentiation by Adriamycin. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1:1179-1188, 1976.
153. Thompson, D.J., et al: Differential Sensitivity of the Rat and Rabbit to the Teratogenic and Embryo-Toxic Effects of Eleven Antineoplastic Drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45:353, 1978.
154. Casazza, A.M., et al: Tumours and Dental and Ocular Abnormalities After Treatment of Infant Rats with Adriamycin. *Tumori.* 63:331-338, 1977.
155. Data on File, Adria Laboratories, Columbus, Ohio.

156. Luce, J.K., et al: Prevention of Alopecia by Scalp Cooling of Patients Receiving Adriamycin. *Cancer Chemother. Rep.* 57:108, 1973.
157. Dean, J.C., et al: Prevention of Doxorubicin-induced Hair Loss with Scalp Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 301:1427-1429, 1979.
158. Barlock, A.L., et al: Nursing Management of Adriamycin Extravasation. *Am. J. Nursing* pp.95-96, Jan. 1979.
159. Zweig, T.I., and Kabakow, B.: An Apparently Effective Counter-measure for Doxorubicin Extravasation. *JAMA* 239:2116, 1978.
160. Rudolph, R., et al: Skin Ulcers Due to Adriamycin. *Cancer* 38: 1087-1094, Sept. 1976.
161. Reilly, J.J., et al: Clinical Course and Management of Accidental Adriamycin Extravasation. *Cancer* 40:2053-2056, 1977.
162. Bowers, D.G. and Lynch, J.B.: Adriamycin Extravasation. *Plastic Reconstruct. Surg.* 61:86-92, 1978.
163. Rudolph, R.: Ulcers of the Hand and Wrist Caused by Doxorubicin Hydrochloride. *Orthoped. Rev.* 7:93-95, 1978.
164. Etcubanas, E., and Wilbur, Jr.: Uncommon Side Effects of Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother. Rep.* 58:757-758, 1974.
165. Donaldson, S.S., et al: Adriamycin Activating a Recall Phenomenon After Radiation Therapy. *Ann. Intern. Med.* 81(3):407-408, 1974.
166. Lenaz, L., and Page, J.A.: Cardiotoxicity of Adriamycin and Related Anthracyclines. *Cancer Treat. Rep.* 3:111-120, 1976.
167. Cortes, E.P., et al: Adriamycin Cardiotoxicity in Adults with Cancer. *Clin. Res.* 21:412, 1973.
168. Von Hoff, D.D., et al: Risk Factors for Doxorubicin-induced Congestive Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 91:710-717, 1979.
169. Praga, C., et al: Adriamycin Cardiotoxicity: A Survey of 1273 Patients. *Cancer Treat. Rep.* 63:827-834, 1979.
170. Rinehart, J. et al: Adriamycin Cardiotoxicity in Man. *Ann. Intern. Med.* 81:475-478. 1974.
171. Burg, J.R., et al: Evaluation of Cardiac Function during Adriamycin Therapy. *J. Surg. Oncol.* 6:519-529, 1974.

172. Hutchinson, R.J., et al: Systolic Time Intervals in Monitoring for Anthracycline Cardiomyopathy in Pediatric Patients. *Cancer Treat. Rep.* 62:907-910, 1978.
173. Benjamin, R.S., et al: An Endomyocardial Biopsy Study of Anthracycline-induced Cardiomyopathy; Detection, Reversibility and Potential Amelioration. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 20:372, 1979.
174. Bristow, M.: Rational System for Cardiac Monitoring in Patients Receiving Anthracyclines. *Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:356, 1980.
175. Billingham, M.E., et al: Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphologic Changes. *Cancer Treat. Rep.* 62:865-872, 1978.
176. Haskell, C.M., et al: Adriamycin (NSC-123127) by Arterial Infusion of Adriamycin in the Treatment of Cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 144:335-338, 1977.
177. Kraybill, W.G., et al: Regional Intra-Arterial Infusion of Adriamycin in the Treatment of Cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 144:335-338, 1977.
178. Garnick, M.B., et al: A Clinical Pharmacological Evaluation of Hepatic Artery Infusion of Adriamycin. *Cancer Res.* 39:4105-4110, 1979.
179. Pavone-Macaluso, M., et al: Permeability of the Bladder Mucosa to Thiotepa, Adriamycin, and Daunorubicin in Men and Rabbits. *Urological Res.* 4:9-13, 1976.
180. Edsmyr, F., et al: Intravesical Therapy with Adriamycin in Patients with Superficial Bladder Tumours. In: *Proc. First Conf. on Treatment of Urinary Tract Tumours with Adriamycin.* Tokyo, May 12, 1979, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.
181. Banks, M.D., et al: Topical Instillation of Doxorubicin Hydrochloride in the Treatment of Recurring Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J. Urol.* 118:757-760, 1977.
182. Yesair, D.W., et al: Pharmacokinetics and Metabolism of Adriamycin and Daunorubicin. In: Carter, S.K., et al (eds): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag, pp.117-123, 1972.
183. Di Fronzo, G., et al: Distribution and Metabolism of Adriamycin in Mice. *Eur. J. Clin. Biol. Res.* 16(6):572-576, 1971.
184. Di Fronzo, G., et al: Distribution and Excretion of Adriamycin in Man. *Biomedicine* 19:169-171, 1973.
185. Benjamin, R.S., et al: Pharmacokinetics and Metabolism of Adriamycin in Man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14:592-600, 1973.
186. Bachur, N.R., et al: Human Biliary Metabolites of Adriamycin (A) and Daunorubicin (D). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 14:14, 1973 (Abstr).

187. Benjamin, R.S., et al: Biliary Excretion of Adriamycin (A) in Man. *Clin. Res.* 22:483A, 1974.
188. Bertazzoli, C., et al: Adriamycin: Toxicity Data, *Experientia* 26:389-390, 1970.
189. Bertazzoli, C., et al: Chronic Toxicity of Adriamycin: A New Antineoplastic Antibiotic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:287-301, 1972.
190. Bertazzoli, C., et al: Different Incidence of Breast Carcinomas or Fibroadenomas in Daunorubicin or Adriamycin Treated Rats. *Experientia* 27:1209-1210, 1971.
191. Edsmyr, R., Andersson, L.: Chemotherapy in Bladder Cancer. *Urological Res.* 1978; 6:263-264.
192. Jacobi, G.H., Kurth, K.H., Klippel, K.F., et al: On the Biological Behaviour of T1-transitional Cell Tumours of the Urinary Bladder and Initial Results of the Prophylactic Use of Topical Adriamycin Under Controlled and Randomized Conditions. Edsmyr F. (ed.), *Diagnostics and Treatment of Superficial Urinary Bladder Tumours.* Radiumhemmet Karolinska Hospital, Stockholm: 83-94, Sept. 15, 1978.
193. Matsumura, Y., Ozaki, Y., Ohmori, H." Intravesical Instillation Therapy: Proc. First Conf. on Treatment of Urinary Tract Tumours with Adriamycin. Tokyo, May 12, 1979, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd., 3-10.
194. Schulman, C.C.: Intravesical Chemotherapy for Superficial Bladder Tumours. In Denis, L., Smith, P.H., Pavone-Macaluso, M. (eds.) *Clinical Bladder Cancer:* 101-111, Plenum, New York, 1982.
195. Blinst Italian Co-Operative Group: Intravesical Doxorubicin for Prophylaxis of Superficial Bladder Tumours. *Cancer:* 54:756-761, 1984.
196. Horn, Y., Eidelman, A., Walach, N., et al: Intravesical Chemotherapy in a Controlled Trial with Thio-TEPA versus Doxorubicin Hydrochloride. *J. Urol.* 125:652-654, 1981.
197. Pavonne-Macaluso, M.: Intravesical Chemotherapy in the Treatment of Bladder Cancer. In Jones, S.E.: *Current Concepts in the Use of Doxorubicin.* Chemotherapy: 137-144, 1982.
198. Garnick, M., Schade, D., Israel, M., et al: Intravesical Adriamycin for Prophylaxis in the Management of Recurrent Superficial Bladder Cancer. *J. Urol.:* 53:585-587, 1983.
199. Kurth, H.H., Schroder, F.H., Tunn, V., et al: Adjuvant Chemotherapy of Superficial Transitional Cell Bladder Carcinoma: Preliminary Results of A European Organization for Research on Treatment of Cancer. Randomized Trial Comparing Doxorubicin Hydrochloride, Ethoglucid and Transitional Resection Alone. *J. Urol.:* 132:258-262, 1984.

200. Weiss, A., Metter, G., Fletcher, W., et al: Studies on Adriamycin Using a Weekly Regimen Demonstrating its Clinical Effectiveness and Lack of Cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 60:813-822, 1976.
201. Weiss, A., Manthel, R.: Experience with the Use of Adriamycin in Combination with Other Anticancer Agents Using a Weekly Schedule with Particular Reference to Lack of Cardiac Toxicity. *Cancer*: 40:2046-2052, 1977.
202. Valdiviesio, M., Burgess, M., Ewer, M., et al: Adriamycin Given as a Weekly Schedule Without a Loading Course: Clinically Effective with Reduced Incidence of Cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 64:47-51, 1980.
203. Chlebowski, R., Paroly, W., Pugh, R., et al: Adriamycin Given as a Weekly Schedule Without a Loading Course: Clinically Effective with Reduced Incidence of Cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1980; 64:47-51.
204. Torti, F., Aston, D., Lum, B., et al: Weekly Doxorubicin in Endocrine-Refractory Carcinoma of the Prostate. *J. Clin. Oncol.* 1(8): 477-482, 1983.
205. Legha, S., Benjamin, R., Mackay, B., et al: Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Infusion. *Ann. Intern. Med.* 96(2): 133-139, Feb. 1982.
206. Lokich, J., Bothe, A., Zipoli, T., Green, R., et al: Constant Infusion Schedule for Adriamycin: A Phase I-II Clinical Trial of a 30-Day Schedule by Ambulatory Pump Delivery System. *J. Clin. Oncol.* 1(1): 24-28, 1983.
207. Garnick, M., Weiss, G., Steele, G., et al: Clinical Evaluation of Long-Term, Continuous-Infusion Doxorubicin. *Cancer Treat. Rep.* 67(2): 1-10, 1983.
208. Legha, S., Benjamin, R., Mackay, B., et al: Adriamycin Therapy by Continuous Intravenous Infusion in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 49(9): 1762-1766, March, 1982.
209. Data on File. Adria Laboratories, Columbus, Ohio.
210. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1321-1327.
211. Wang SQ. Electrocardiogram analysis of Adriamycin cardiotoxicity in 160 cases. *Chin J Oncol* 1991;13:71-73.
212. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J. Nucl. Cardiol.* 2000; 7: 53-62.

213. Bielack SS, Erttmann R, Kempf-Bielack B, Winkler K. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties? *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1652-1660.
214. Lebwohl DE, Canetta R. New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (Suppl. 6): 139-46.
215. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, et al. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998;16(12).
216. Downing JR, Look AT. MLL fusion genes in the 11q23 acute leukemias. In: *Molecular Genetics and Therapy of Leukemia*, eds. EJ Freireich & H Kantarjian. Kluwer Acad., Norwell, Mass., 1996, pp. 73-92.
217. Mazué G, Williams GM, Iatropoulos MJ, et al. Anthracyclines: Review of genotoxicity and carcinogenicity studies. *Int J Oncol* 1996;8:525-536.
218. Mazué G, Iatropoulos M, Imondi A, et al. Anthracyclines: A review of general and special toxicity studies. *Int J Oncol* 1995;7:713-726.
219. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GNB. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-50.
220. Falkson G, Gelman RS, Torney DC, et al. The ECOG experience with cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1985;56(2):219-24.
221. Da Cunha MF, Meistrich ML, Ried HL, et al. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. *J Urol* 1983;130(5):927-930.
222. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993;11(2):239-247.
223. Bertazzoli C, Rallo F. Adriamycin - Effect on fertility and reproduction in female rats treated intravenously. *Farmitalia Carlo Erba*; 1977 Jun. Report No.DOXO/445i.
224. Bertazzoli C. Adriamycin -Teratological study in rats (intravenous administration). *Farmitalia Carlo Erba*;1977 Sept. Report No. DOXO/446i.
225. Merei J, Hastorpe S, Farmer P, Hutson J.M. Visceral anomalies in prenatally adriamycin-exposed rat fetuses: A model for the VATER association. *Pediatr Surg Int* 1999;15:11-16.
226. Kotsios C, Merei J, Hutson JM, Graham HK. Skeletal anomalies in the adriamycin-exposed prenatal rat: A model for VATER association. *J Orthop Res* 1998;16(1):50-53.

227. Menegola E, Broccia ML, Prati M, et al. Comparative embryotoxicity of four anthracyclines: In vitro study on their effects on glutathione status. *Toxicol In vitro* 1997;11(1-2):33-41.
228. Bertazzoli C. Adriamycin?Teratological study in rabbits (i.v. administration). *Farmitalia Carlo Erba*;1977 Sept: Report No. DOXO/447i.
229. Artlich A, Moller J, Tschakaloff A, et al. Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukemia-- neonatal and infantile course. *Eur.J.Pediatr* 1994;153:488-91.
230. Galassi A, Hubbard SM, Alexander HR, Steinhaus E. Chemotherapy administration: practical guidelines. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd Edition, eds. Chabner BA and Longo DL. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. pp. 529-51, 1996.
231. AHFS Drug Information. Antineoplastic agents - doxorubicin hydrochloride. 2000, pp 913.
232. Dorr RT, Alberts DS. Pharmacology of doxorubicin. In *Current Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*. ed SE Jones, 1982.
233. Bonadonna G. Present Role of Doxorubicin (Adriamycin) in the treatment of neoplastic disease. *Clin Trials J* 1987;24(1), 3-10
234. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al: Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Brit J of Cancer* 2004; 91: 37-44.
235. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa J, et al: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 191-96.
236. Shan K, Lincoff MA, Young, JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann of Inter Med* 1996; 125(1): 47-58.
237. Green DM, Yevgeny A, Grigoriev, BN, et al: Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From The National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1926-34.
238. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and higher drug dose risk for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Eng J Med* 1995; 332: 1738-43.
239. Silber JH, Jakacki RI, Larse RL, et al: Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:477-79.
240. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Doxorubicin-Cyclophosphamide Adjuvant Therapy for Operable Breast

Cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1195-1204.

241. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, et al: Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2722-30.
242. Adriamycin PFS Product Monograph by Pfizer Canada Inc., Date of Revision: August 28, 2007.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE Chlorhydrate de doxorubicine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE 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 du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE. 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 :

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux pour provoquer la régression de plusieurs types de tumeurs cancéreuses.

Pour le traitement des tumeurs superficielles de la vessie, le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE est administré directement dans la vessie.

Les effets de ce médicament :

Souvent administré en association avec d'autres médicaments, le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE est un agent chimiothérapeutique utilisé pour détruire les cellules cancéreuses. La plupart des agents chimiothérapeutiques (dont le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE) agissent en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, comme les cellules cancéreuses, mais ils peuvent aussi affecter les cellules normales.

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

Administration par voie intraveineuse :

- Allergie au CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE, à l'un des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant ;
- Allergie aux autres anthracyclines ou anthracènediones, comme le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C ;
- Diminution persistante du nombre de globules sanguins (dépression médullaire)
- Hépatopathie grave ;
- Cardiopathie grave ;
- Crise cardiaque récente ;
- Fréquence cardiaque irrégulière grave ;
- Antécédents de cardiopathie grave ;

- Traitement antérieur avec des doses cumulatives maximales de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine et(ou) d'autres anthracyclines ou anthracènediones. L'accumulation d'anthracyclines peut être nocive pour le cœur.

Administration par voie intravésicale :

- Hématurie ;
- Infection des voies urinaires ;
- Inflammation de la vessie.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de doxorubicine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chlorure de sodium, USP
Eau pour injection, USP
Acide chlorhydrique NF, pour l'ajustement du pH

Les formes posologiques sont :

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE à 2 mg/ml est offert en fioles de verre contenant 10 mg (5 ml), 50 mg (25 ml) ou 200 mg (100 ml) de chlorhydrate de doxorubicine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE :

- votre numération globulaire est faible ;
- vous souffrez d'une maladie du foie ;
- vous souffrez d'une maladie du cœur, vous avez récemment subi une crise cardiaque ou vous avez une fréquence cardiaque irrégulière ;
- vous prenez d'autres médicaments (y compris des antagonistes du calcium) ou avez déjà reçu un traitement comprenant du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE ou d'autres agents anticancéreux ;
- vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou encore vous allaitez.

Étant donné que le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut causer du tort à l'enfant à naître, on doit conseiller aux femmes d'éviter toute grossesse. Par conséquent, celles-ci doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.

Étant donné que le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut perturber la fécondité et provoquer des bris de chromosomes dans les spermatozoïdes, les hommes qui reçoivent ce traitement doivent eux aussi employer une méthode de contraception efficace.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les traitements chimiothérapeutiques qui comprennent d'autres agents ayant une action similaire à celle de la doxorubicine peuvent avoir des effets toxiques additifs, qui touchent surtout la moelle osseuse/le sang, l'appareil digestif et le cœur.

L'administration de vaccins vivants aux personnes immunodéprimées ou aux patients qui reçoivent des agents de chimiothérapie cytotoxiques doit être évitée.

La documentation médicale fait état d'interactions entre le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE et les agents suivants :

- paclitaxel ;
- phénobarbital ;
- phénytoïne ;
- streptozocine ;
- cyclophosphamide ;
- 6-mercaptopurine ;
- actinomycine D.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment administre-t-on le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE ?

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut être injecté dans une veine du bras (par voie « intraveineuse » [« i.v. »]) par un médecin ou une infirmière, généralement dans un hôpital, un service de consultations externes ou une clinique.

Si vous devez recevoir de nombreuses injections sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, le médecin peut installer un cathéter (un mince tube) ou un dispositif d'accès dans une grosse veine de votre corps et le laisser en place aussi longtemps qu'il le faut. Les médicaments seront alors injectés dans le cathéter ou le dispositif d'accès veineux plutôt que directement dans une veine, ce qui réduit l'inconfort.

Selon votre état, le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut également être instillé dans la vessie au moyen d'une sonde introduite par voie urinaire.

Le traitement par le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE est-il douloureux ?

L'injection est habituellement indolore ; toutefois, si vous ressentez une douleur ou une brûlure, mentionnez-le immédiatement à l'infirmière ou au médecin. Bien que l'instillation du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE dans la vessie soit généralement indolore, elle peut causer de l'inconfort. Votre médecin ou l'infirmière peuvent vous suggérer des moyens pour prévenir ou réduire l'inconfort.

Combien de temps dure une séance de traitement par le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE ?

Il faut habituellement entre 3 et 10 minutes environ pour effectuer l'injection. Toutefois, si vous devez recevoir d'autres médicaments avant ou après l'injection du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, la durée totale du traitement pourrait être d'une heure ou plus.

Si le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE est instillé dans la vessie, la solution devra généralement y demeurer 1 à 2 heures avant que vous puissiez uriner.

Combien de temps devrai-je recevoir le traitement ?

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement en fonction de votre maladie, des résultats escomptés, des médicaments que vous prenez et de votre réaction à ces agents.

La chimiothérapie s'administre généralement par cycles qui comprennent des périodes de repos entre les traitements. Les périodes de repos permettent à votre organisme de fabriquer de nouvelles cellules saines et de récupérer avant le traitement suivant.

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE est habituellement administré par cycles de 21 ou de 28 jours. Vous pourriez ainsi recevoir une dose de CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE toutes les 3 ou 4 semaines (le 1^{er} jour du cycle). Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut également être instillé dans la vessie une fois par semaine pendant 4 semaines, puis tous les mois par la suite. Votre cycle de traitement dépendra de votre maladie et des autres agents chimiothérapeutiques qui vous ont été prescrits.

Serai-je en mesure de travailler ?

Certaines personnes travaillent à temps plein, alors que d'autres ont un horaire à temps partiel ou sont en congé de maladie pendant la chimiothérapie. Votre capacité de travailler dépendra du type d'emploi que vous occupez et des effets secondaires que vous ressentirez.

Puis-je devenir enceinte ou allaiter un bébé ?

Non. Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE peut être dangereux pour le fœtus. S'il existe le moindre risque que vous deveniez enceinte, discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives à utiliser pendant votre traitement. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, mentionnez-le immédiatement à votre médecin. Si vous allaitez, vous devez sevrer votre bébé avant de commencer à recevoir le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE. Demandez à votre pédiatre quelle est la préparation qui convient le mieux à votre bébé.

Les hommes qui reçoivent du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE doivent-ils prendre des précautions particulières ?

Les hommes traités par la doxorubicine doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

Comment se déroule la première séance de traitement ?

Examens prévus

Avant votre premier traitement, votre médecin demandera probablement des analyses de sang afin de vérifier votre numération globulaire (nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes) et le fonctionnement de votre cœur et de votre foie, de même que des radiographies ou d'autres examens. Les résultats de ces examens initiaux reflètent votre état du moment et seront comparés à ceux des examens subséquents.

Vous pourriez recevoir un ou plusieurs médicaments

Avant votre premier traitement, votre médecin et vous-même discuterez de tous les médicaments qui vous seront administrés pendant une séance de traitement. En plus du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, vous pourriez recevoir d'autres médicaments par voie intraveineuse (i.v.), comme des antinauséux (produits qui préviennent les nausées), ainsi que d'autres agents chimiothérapeutiques. Votre médecin vous parlera aussi des effets secondaires possibles et des mesures à prendre si l'un de ces effets se manifeste.

Administration de votre traitement

Si vous recevez votre traitement dans une clinique ou un hôpital, on vous installera généralement dans une pièce confortable où vous pourrez vous détendre pendant l'administration de vos médicaments.

Si votre traitement doit être injecté par voie i.v., une infirmière introduira dans l'une de vos veines une aiguille reliée à un tube de plastique très mince, ce qui permettra à un liquide provenant d'un sac de plastique de s'écouler goutte à goutte dans votre veine. Si on vous a prescrit un antinauséux, vous devrez probablement le prendre en premier. Vous recevrez ensuite le reste des médicaments par voie i.v., dont le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, un après l'autre.

Si le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE doit être administré par instillation, une infirmière ou un médecin introduira une sonde (tube de plastique très mince) dans votre vessie, en empruntant les voies urinaires. Après l'instillation du produit, la sonde sera laissée en place pendant 1 à 2 heures et vous devrez vous tourner pour que la muqueuse de votre vessie soit en contact avec le médicament. Pour éviter que l'urine ne dilue le médicament, on vous demandera de ne boire aucun liquide dans les 12 heures précédant l'instillation. À la fin de la séance, on vous demandera de vider votre vessie afin que votre urine soit éliminée en toute sécurité.

Que se passera-t-il une fois le traitement terminé ?

Lorsque tous vos traitements de chimiothérapie seront terminés, un suivi régulier sera effectué pour que votre médecin puisse s'assurer que le cancer n'est pas réapparu.

Surdosage :

Compte tenu de la toxicité cardiaque cumulative de la doxorubicine — ce qui signifie que l'accumulation de doses d'anthracyclines peut être dangereuse pour le cœur —, il est important que votre médecin le sache si vous avez déjà reçu un traitement par le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE ou par d'autres médicaments anticancéreux, cela

afin de s'assurer que la dose cumulative maximale n'a pas été atteinte.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec votre médecin, avec le service des urgences de l'hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Il peut être inquiétant d'entendre parler de tous les effets secondaires de la chimiothérapie. Toutefois, les personnes qui reçoivent ce type de traitement n'ont souvent que peu d'effets secondaires ou n'ont que des réactions très légères.

D'autres, plus sensibles à la chimiothérapie, peuvent ressentir de nombreux effets secondaires, mais ces derniers peuvent généralement être maîtrisés. En fait, chacun réagit à la chimiothérapie d'une manière qui lui est propre.

Par ailleurs, étant donné que le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE s'administre aussi avec d'autres produits de chimiothérapie, il est parfois difficile de savoir lequel des médicaments cause un effet secondaire donné. Si les effets secondaires vous gênent, demandez à votre médecin ou à votre infirmière de vous recommander des médicaments ou d'autres moyens de prévenir ou de soulager l'inconfort. Ne sautez pas de doses et ne modifiez pas votre traitement de votre propre chef.

Pourquoi des effets secondaires se produisent-ils ?

Les agents chimiothérapeutiques agissent en détruisant les cellules qui se prolifèrent rapidement dans l'organisme, c'est-à-dire les cellules cancéreuses et certaines cellules saines. Les cellules saines à croissance très rapide se trouvent dans la moelle osseuse, la muqueuse buccale, l'estomac et les follicules pileux. Comme la chimiothérapie peut également perturber ces cellules à croissance rapide, elle cause parfois des effets secondaires tels qu'une diminution du nombre de globules blancs, une diminution du nombre de globules rouges (anémie), des nausées et des vomissements, des aphtes (ulcères) dans la bouche, des éruptions cutanées, des démangeaisons et la chute des cheveux et des poils. Ces effets secondaires disparaissent généralement après la fin du traitement. Ainsi, on observe normalement une augmentation du nombre de globules et la formation de nouvelles cellules avant le début du cycle suivant. Lorsque la chimiothérapie est complètement terminée, les cheveux et les poils recommencent à pousser.

Perte des cheveux et des poils

La chimiothérapie à l'aide du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE provoque souvent une chute des cheveux et des poils. Cependant, il s'agit là d'un effet temporaire, et la repousse commence généralement dans les 2 à 3 mois suivant la fin des traitements.

Infection

Une à deux semaines après un cycle de chimiothérapie, le nombre

de globules blancs peut diminuer. Comme les globules blancs défendent l'organisme contre les infections, cette période est celle où le risque d'infection est le plus grand. Par conséquent, si vos globules blancs ne sont pas assez nombreux, il se peut qu'ils n'arrivent pas à combattre une infection. Si une infection se déclare, il est important d'en reconnaître les signes afin d'obtenir un traitement avant qu'elle ne s'aggrave. Les principaux signes d'infection sont les suivants :

- fièvre supérieure à 38 °C ;
- frissons ou sueurs ;
- maux de gorge ou toux ;
- rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou d'un point d'entrée d'un cathéter ;
- sensation de brûlure au moment d'uriner ;
- démanagements ou pertes vaginales inhabituelles.

Pendant votre chimiothérapie, il se pourrait que votre médecin vous prescrive des antibiotiques oraux pour réduire le risque d'infection, ainsi qu'un autre médicament permettant d'augmenter votre nombre de globules blancs. Si vous présentez des signes d'infection, une hospitalisation de courte durée pourrait être nécessaire, afin que vous puissiez recevoir des antibiotiques par voie intraveineuse.

Si vous présentez des signes d'infection, consultez votre médecin sur-le-champ. En effet, si vous attendez trop longtemps (ne serait-ce que quelques heures), l'infection pourrait s'aggraver.

Voici quelques conseils qui vous aideront à prévenir les infections :

- Lavez-vous les mains souvent. Appliquez ensuite une lotion sur vos mains pour vous protéger la peau et l'empêcher de s'assécher et de se fendiller.
- Prenez une douche ou un bain chaque jour ou tous les 2 jours.
- Prenez garde de vous couper lorsque vous utilisez un couteau, des ciseaux, un rasoir ou d'autres objets tranchants ou pointus.
- Tenez-vous loin des personnes malades.
- Demandez à quelqu'un de nettoyer pour vous la litière du chat, la cage d'oiseaux ou l'aquarium.
- Prenez des repas bien équilibrés.

Nausées et vomissements

L'ampleur des nausées et vomissements varie grandement d'une personne à l'autre. Chez certains, les nausées et les vomissements sont légers après le traitement, alors que chez d'autres, ils sont intenses mais passagers. Ils peuvent commencer dès après la séance de chimiothérapie ou quelques heures plus tard. Il existe des médicaments capables de prévenir les nausées ou de les atténuer. Si vous avez pris un anti-nauséeux mais que vous avez quand même mal au cœur ou que vous vomissez, mentionnez-le à votre médecin. D'autres médicaments pourraient se révéler plus efficaces pour vous. La consommation de liquides clairs (eau, boissons gazeuses diluées, jus de pomme et bouillons), de sucettes glacées ou de glace concassée pourrait aussi vous aider. Voici quelques conseils pour réduire les nausées.

- Prenez plusieurs repas légers ou collations plutôt que 2 ou 3 gros repas par jour.
- Consommez des aliments froids ou à température ambiante.
- Ne mangez pas d'aliments frits, épicés, gras ou sucrés.
- Évitez les odeurs qui vous incommode comme les odeurs de cuisson, la fumée de cigarette, les gaz d'échappement ou les parfums.
- Restez assis après avoir mangé – attendez au moins 2 heures avant de vous étendre.
- Portez des vêtements amples qui ne vous serrent pas, surtout autour de la taille.
- Laissez fondre des glaçons, des menthes ou des bonbons surs dans votre bouche (mais évitez les bonbons surs si vous avez des ulcères dans la bouche).
- Prenez un repas léger quelques heures avant votre séance de chimiothérapie.

Fatigue

La fatigue est l'un des effets secondaires les plus fréquents de la chimiothérapie, mais elle peut aussi être due à plusieurs autres facteurs tels que le stress, l'alimentation, les habitudes de sommeil et l'âge. Chez certains, la fatigue commence à disparaître 2 à 3 mois après la fin des traitements de chimiothérapie. Voici quelques conseils utiles pour réduire la fatigue :

- Planifiez vos activités. Prévoyez des moments de repos entre les périodes d'activité.
- Dressez une liste de toutes les tâches que vous devez accomplir, et numérotez-les par ordre d'importance. Ne faites que celles qui sont absolument nécessaires. Remettez les autres à un autre jour.
- Faites-vous aider par des membres de votre famille et des amis pour la conduite automobile, les travaux ménagers et d'autres tâches. Par exemple, demandez à un(e) ami(e) de faire quelques courses pour vous la prochaine fois qu'il(elle) ira à l'épicerie.
- Ayez une alimentation bien équilibrée.
- Faites régulièrement des exercices légers.

Anémie

Les agents chimiothérapeutiques ont des effets néfastes sur la moelle osseuse, cette partie de l'organisme où sont fabriqués les globules rouges. Les globules rouges transportent l'oxygène aux muscles et autres tissus du corps. Lorsqu'il n'y a pas suffisamment de globules rouges, les muscles et les autres tissus ne reçoivent pas tout l'oxygène dont ils ont besoin, ce qui mène à l'épuisement. Lorsque le nombre de globules rouges diminue de façon marquée chez une personne, celle-ci peut ressentir de la faiblesse, des étourdissements ou encore des essoufflements ; tous ces symptômes sont ceux de l'anémie. Si de tels symptômes se manifestent, mentionnez-le à votre médecin ou à une infirmière. L'anémie causée par la chimiothérapie peut être traitée par des médicaments. Ne commencez pas à prendre des comprimés de fer de votre propre chef, car ils pourraient être inefficaces pour ce type d'anémie et aggraver les nausées.

Aphtes buccaux

Des lésions appelées *aphtes buccaux* se forment parfois dans la bouche et la gorge environ 1 ou 2 semaines après un traitement de chimiothérapie. Or étant donné que ces aphtes peuvent être source d'infection, il est important que vous mainteniez votre bouche propre au cours de la chimiothérapie. N'oubliez donc pas de nettoyer vos dents à l'aide d'une brosse souple après chaque repas. Vous devriez également consulter votre dentiste avant le début de la chimiothérapie, afin de subir un nettoyage et tous les soins dentaires jugés nécessaires. Les aphtes buccaux peuvent être douloureux, mais il existe des moyens pour apaiser la douleur et réduire l'irritation.

- Demandez à votre médecin de vous recommander des médicaments pour réduire la douleur due aux aphtes buccaux, par exemple des pastilles ou un anesthésique en vaporisateur que vous pouvez utiliser avant les repas pour engourdir les aphtes.
- Consommez des aliments froids ou à température ambiante. Les aliments tièdes ou chauds peuvent avoir un effet irritant sur les aphtes buccaux.
- Faites cuire vos aliments jusqu'à ce qu'ils soient mous et tendres.
- Consommez des aliments mous et onctueux comme de la compote de pommes, des bananes, des céréales cuites, des œufs brouillés, du yaourt, des nouilles, des macaroni au fromage, des pommes de terre en purée, du fromage cottage, de la crème anglaise, des poudings, du lait frappé ou de la crème glacée. Vous pouvez aussi réduire vos aliments en purée dans un mélangeur pour leur donner une consistance plus lisse et faciliter leur ingestion. Certaines personnes aiment bien les aliments pour bébés, car les fruits en purée sont non seulement délicieux, mais de plus, ils se conservent facilement et sont prêts à consommer.
- Éliminez de votre alimentation les produits épicés ou acides (agrumes ou tomates), secs ou durs (comme les rôties et les légumes crus), car ils peuvent irriter les aphtes buccaux.
- Buvez à l'aide d'une paille. Si des morceaux de nourriture restent coincés dans des aphtes buccaux, rincez-vous la bouche avec de l'eau pour les déloger.
- Évitez les rince-bouche à base d'alcool, la cigarette ou l'alcool (bière, vin et spiritueux).

Coloration de l'urine : Il peut arriver que l'urine devienne rouge pendant 1 ou 2 jours après l'administration des médicaments pendant un traitement.

Problèmes au point d'injection : Des effets secondaires graves peuvent survenir au point d'injection, comme une nécrose tissulaire locale due à l'extravasation lors de l'injection intraveineuse. Si l'endroit où vous recevez l'injection i.v. devient douloureux, rouge ou enflé, dites-le immédiatement à votre médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous.

Autres effets secondaires possibles :

- douleur abdominale
- allergie à la lumière
- prise de poids

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> •anorexie •diarrhée •infection •hémorragie •fréquence cardiaque irrégulière, douleur thoracique, enflure des chevilles, essoufflement/p roblèmes cardiaques •douleur au point d'injection •éruptions cutanées/déma geaisons/rougeu rs de la peau •allergie cutanée 			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> ●arrêt des règles ●allergie/anaphylaxie ●caillots sanguins ●inflammation du tube digestif, hémorragie du tube digestif (selles, vomissements sanguinolents), changement de couleur de la muqueuse orale ●déshydratation ●bouffées de chaleur ●choc ●altérations de la peau et des ongles, picotements, urticaire 		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise du CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE INJECTABLE à 2 mg/ml doit être conservé au réfrigérateur (2 °C – 8 °C), dans son emballage et à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de son utilisation. Jeter toute portion inutilisée.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345
 Télécopieur sans frais : (866) 678-6789
 Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet
 Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant le traitement des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Novopharm Limitée au : 1 (800) 268-4127 p. 5005 ou en écrivant au : druginfo@novopharm.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
 Novopharm Limitée
 30, Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9

Dernière révision : 18 juillet 2008