

Pr CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION
Flacons de 50 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ATTENTION

CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN CONNAISSANT BIEN L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASIQUES (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). IL FAUT EFFECTUER LA NUMÉRATION GLOBULAIRE ET LE DOSAGE DES ENZYMES HÉPATIQUES RÉGULIÈREMENT PENDANT LE TRAITEMENT. DES MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ CARDIAQUE IRRÉVERSIBLES PEUVENT SE PRODUIRE SI LA DOSE CUMULÉE APPROCHE LES 1000 MG/M². LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE CHEZ TOUT PATIENT AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU UNE ANTHRACÈNE, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU SI LES DOSES CUMULÉES D'ÉPIRUBICINE ADMINISTRÉES ANTÉRIEUREMENT ÉTAIENT SUPÉRIEURES À 650 MG/M².

DES CAS DE LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOBLASTIQUE (LAM) SECONDAIRE, PRÉCÉDÉS OU NON D'UNE PHASE PRÉLEUCÉMIQUE (SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE [SMD]), ONT ÉTÉ RAPPORTÉS CHEZ DES SUJETS TRAITÉS PAR DES SCHÉMAS CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE. LE RISQUE CUMULÉ DE LAM OU DE SMD LIÉ AU TRAITEMENT A ÉTÉ ÉVALUÉ À 0,27 % APRÈS 3 ANS, À 0,46 % APRÈS 5 ANS ET À 0,55 % APRÈS 8 ANS CHEZ 7110 PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN PEU ÉVOLUÉ QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT ADJUVANT CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection en flacons de 50 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection a été employé avec succès seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, en vue d'obtenir la régression de divers types de tumeurs comme le lymphome et les cancers du poumon, du sein, de l'ovaire et de l'estomac.

L'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est recommandé dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut également être employé dans le traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué chez la femme non ménopausée ou en périménopause.

L'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est aussi recommandé en présence de cancer du poumon à petites cellules (localisé et étendu), de cancer du poumon non à petites cellules avancé, de lymphome non hodgkinien, de maladie de Hodgkin, de cancer de l'ovaire aux stades FIGO III et IV et de cancer de l'estomac localisé inopérable et métastatique.

En outre, plusieurs autres tumeurs solides se sont révélées sensibles à Chlorhydrate d'épirubicine pour injection mais les données actuelles ne permettent pas encore de justifier des recommandations précises.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'épirubicine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du produit, à d'autres anthracyclines ou aux anthracénédiones, dont le chlorhydrate de doxorubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, le mitoxantrone ou la mitomycine C;
- dépression médullaire marquée et persistante, consécutive à l'emploi d'autres antitumoraux ou à une radiothérapie antérieure;
- atteinte hépatique grave;
- insuffisance myocardique grave;
- antécédents récents d'infarctus du myocarde;
- arythmies graves;
- antécédents de cardiopathie grave; et
- antécédents thérapeutiques comportant l'administration d'épirubicine ou d'une autre anthracycline et/ou d'anthracénédiones jusqu'à concurrence de la dose cumulée maximale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Fonction cardiaque

Tout traitement par les anthracyclines comporte un risque de cardiotoxicité pouvant se manifester rapidement (toxicité aiguë) ou plus tardivement (toxicité retardée).

Toxicité aiguë : Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité de l'épirubicine sont surtout la tachycardie sinusale ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), comme des altérations non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Des tachyarythmies, y compris des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie, ainsi qu'un bloc auriculoventriculaire et un bloc de branche ont également été signalés. Ces effets ne permettent habituellement pas de prédire la survenue subséquente de manifestations de toxicité tardive, sont rarement graves sur le plan clinique et ne sont généralement pas une cause d'abandon du traitement.

Toxicité tardive : Les manifestations de cardiotoxicité tardive surviennent habituellement vers la fin du traitement ou dans un délai de 2 à 3 mois au terme de celui-ci, mais on a également fait état d'effets tardifs observés de plusieurs mois à quelques années après le traitement. La cardiomyopathie tardive se manifeste par la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et/ou des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque (IC) comme la dyspnée, l'oedème pulmonaire, l'oedème déclive, la cardiomégalie et l'hépatomégalie, l'oligurie, l'ascite, l'épanchement pleural et le bruit de galop. L'IC menaçant le pronostic vital est la forme la plus grave de cardiomyopathie liée à l'emploi des anthracyclines et constitue la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce type de médicament.

Avant d'entreprendre le traitement, il faut 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 FEVG pendant le traitement, pour interrompre immédiatement celui-ci au premier signe d'altération fonctionnelle. Parmi les méthodes d'évaluation quantitative convenant à la mesure répétée de la FEVG, mentionnons l'angiographie isotopique MUGA (ventriculographie scintigraphique par la méthode «*multigated*») et l'échocardiographie. Il est recommandé d'évaluer la fonction cardiaque au début en jumelant l'ECG à un angiogramme MUGA ou à un échocardiogramme, surtout en présence de facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la FEVG par angiographie isotopique ou échographique, surtout si la dose cumulée d'anthracycline est élevée. La technique d'évaluation employée doit être la même pendant toute la durée du suivi.

L'insuffisance cardiaque et/ou la cardiomyopathie peuvent survenir plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection.

Étant donné le risque de cardiomyopathie, la dose d'épirubicine cumulée ne doit généralement pas dépasser l'intervalle des 900 à 1000 mg/m². Les facteurs de risque de cardiotoxicité incluent les maladies cardiovasculaires évolutives ou latentes, les antécédents de radiothérapie ou la radiothérapie concomitante de la région médiastinale ou péricardiaque, les antécédents de

traitement par les anthracyclines ou les anthracénédiones, et l'emploi concomitant d'autres médicaments ayant le pouvoir de supprimer la contractilité cardiaque. La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement attentive si la dose cumulée est élevée ou en présence de facteurs de risque. Bien que les manifestations de cardiotoxicité puissent se produire à des doses cumulées moins élevées en présence comme en l'absence de facteurs de risque cardiaque, leur survenue est plus probable après l'administration de faibles doses cumulées quand le patient présente de tels facteurs de risque.

Les données actuelles semblent indiquer que les médicaments de la classe des anthracyclines et des anthracènes ont un pouvoir cardiotoxique cumulatif. Par conséquent, le risque d'effet cardiotoxique après l'administration d'une faible dose totale de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est plus élevé chez le patient qui a déjà reçu d'autres anthracyclines ou des anthracènes que chez celui qui n'en a jamais reçus. Il faut donc surveiller étroitement l'état d'un tel patient. L'établissement de la dose totale de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection administrée au patient doit être fondé sur les composés apparentés (doxorubicine ou daunorubicine et dérivés des anthracènes) employés antérieurement ou actuellement ainsi que les antécédents de radiothérapie visant le médiastin.

L'insuffisance cardiaque secondaire à l'emploi d'anthracyclines est souvent réfractaire aux démarches thérapeutiques ou physiques habituelles. Le diagnostic clinique rapide de l'insuffisance cardiaque d'origine médicamenteuse est donc essentiel. Les mesures thérapeutiques comprennent l'administration de digitaline, de diurétiques et de vasodilatateurs périphériques ainsi que l'adoption d'un régime hyposodé et le repos au lit. De graves manifestations de toxicité cardiaque peuvent survenir subitement sans altération annonciatrice sur l'ECG. Il est conseillé de réaliser un ECG, une échocardiographie ou une angiographie isotopique (MUGA) avant de commencer le traitement, puis quand la dose cumulée atteint 650 mg/m^2 , avant d'administrer chaque dose ou cycle supplémentaire. Les altérations passagères de l'ECG, telles que l'aplatissement de l'onde T, le sous-décalage du segment ST et les arythmies survenant jusqu'à 2 semaines après l'administration d'une dose ou d'un cycle de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, ne sont pas considérées actuellement comme des indications justifiant l'arrêt du traitement par ce produit.

D'après les images réalisées par scintigraphie ou échocardiographie, la cardiomyopathie secondaire à l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est associée à une diminution de la fraction d'éjection. Aucun des examens menés jusqu'à maintenant ne permet de repérer systématiquement les personnes sur le point d'atteindre la dose cumulée maximale de chlorhydrate d'épirubicine pour injection qu'elles peuvent tolérer. Si les résultats des examens révèlent un changement de l'état cardiaque imputable à l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, il importe de peser soigneusement les avantages liés à la poursuite du traitement et les risques de lésion cardiaque irréversible.

Hématotoxicité

Une surveillance étroite de la fonction hématologique s'impose compte tenu du risque de dépression médullaire visant surtout les leucocytes. Il faut effectuer un bilan hématologique, comprenant une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par l'épirubicine.

Si l'on observe le schéma posologique recommandé (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), la leucopénie est passagère, atteint son nadir de 10 à 14 jours après le traitement et aura généralement cédé le 21^e jour. Pendant le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, la numération leucocytaire peut descendre jusqu'à 1000/mm³.

Il faut également surveiller les numérations érythrocytaire et plaquettaire, qui peuvent diminuer. Les manifestations de toxicité hématologique peuvent exiger la diminution de la dose, le report ou l'arrêt du traitement. Une dépression tenace de la fonction médullaire peut se traduire par une infection ou une hémorragie.

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut potentialiser la toxicité d'autres antinéoplasiques et celle de la radiothérapie pour le myocarde, les muqueuses et la peau. Avant de recevoir Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, le patient doit s'être remis des effets toxiques aigus (comme la stomatite, la neutropénie, la thrombocytopenie et les infections généralisées) de tout traitement cytotoxique antérieur.

Si l'administration de fortes doses d'épirubicine (p. ex. au moins 90 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines) entraîne des effets indésirables généralement semblables à celle des doses standards (moins de 90 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines), elle peut causer une neutropénie et une stomatite ou une mucosite plus graves. L'emploi de cet agent à fortes doses exige donc une attention particulière, compte tenu du risque de complications cliniques dues à une dépression profonde de la fonction médullaire.

Fonction hépatique

L'épirubicine est largement métabolisée par le foie et éliminée principalement par les voies hépatobiliaires. Il faut doser la bilirubine sérique totale et l'AST avant et pendant l'administration d'épirubicine. En présence d'élévation des taux de bilirubine ou d'AST, le médicament peut être éliminé plus lentement et sa toxicité générale s'en trouver plus grande. Il est donc recommandé d'employer des doses plus faibles dans un tel cas (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Il ne faut pas administrer d'épirubicine en présence d'atteinte hépatique grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Fonction rénale

Il faut doser la créatinine sérique avant et pendant l'administration d'épirubicine. Le réglage de la posologie est nécessaire en présence d'une créatininémie supérieure à 5 mg/dL (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Leucémie secondaire

On a rapporté des cas de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique (syndromes myélodysplasiques [SMD]) chez des sujets traités par des schémas contenant de l'épirubicine. De tels cas pourraient se caractériser par une brève période de latence (de 1 à 3 ans) (voir le paragraphe ci-dessous et le Tableau 2 sous EFFETS INDÉSIRABLES).

On a évalué quantitativement le risque de LAM, y compris de SMD, consécutif au traitement par l'épirubicine ou par un schéma contenant de l'épirubicine, en analysant les données recueillies de manière prospective après la tenue de 19 études avec répartition aléatoire portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué, parrainées par une entreprise ou menées par un établissement indépendant (en particulier l'étude MA.5, de l'Institut national du cancer du Canada) (voir CINICAL TRIALS dans la monographie du produit rédigée en anglais seulement). En date du 31 décembre 2001, la LAM ou les SMD avaient touché 28 (0,39 %) des 7110 patientes qui avaient reçu de l'épirubicine et se prêtaient à l'évaluation. On a diagnostiqué d'autres formes de leucémie chez 4 autres patientes, dont 3 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 1 cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC). L'intervalle entre le début du traitement adjuvant et le diagnostic de LAM ou de SMD variait entre 8 et 126 mois (médiane de 33 mois). Sur les 23 cas de LAM ou de SMD pour lesquels on disposait de données cytogénétiques, on a observé 12 cas de translocation chromosomique équilibrée, dont 7 mettaient en jeu les chromosomes 11 ou 21. La leucémie secondaire à l'emploi d'inhibiteurs des topoisomérases se manifeste généralement dans un court délai (de 6 mois à 5 ans) et est associée à des translocations mettant en jeu les chromosomes 11 ou 21.

Suivant cette analyse des plus récentes, le risque cumulé de LAM ou de SMD était de 0,27 % après 3 ans (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,14 à 0,40 %), de 0,46 % après 5 ans (IC à 95 % de 0,28 à 0,65 %) et de 0,55 % après 8 ans (IC à 95 % de 0,33 à 0,78 %) chez les 7110 patientes qui avaient reçu de l'épirubicine. La fréquence de LAM ou de SMD augmentait avec la dose d'épirubicine administrée à chaque cycle et la dose cumulée. Ainsi, pendant l'essai MA.5, cette fréquence s'établissait à 1,1 % au bout de 5 ans chez les sujets qui avaient reçu des doses élevées d'épirubicine (120 mg/m²), et aucun cas supplémentaire n'a été observé durant les 5 années suivantes (années 6 à 10 du suivi de 10 ans).

Depuis la fin de ces analyses, soit jusqu'en septembre 2003 inclusivement, des déclarations spontanées de LAM et de SMD ont été reçues, et des cas de ces 2 affections ont été signalés dans la littérature médicale et dans des rapports d'étude.

En outre, 2 cas de LAM sont survenus dans le cadre de 10 essais portant sur le traitement du cancer du sein avancé (3061 patientes, suivi allant jusqu'en mars 1999). Cependant, à cause du petit nombre de cas et de la durée limitée du suivi attribuable à l'évolution naturelle du cancer du sein avancé chez ces patientes, on n'a pas pu évaluer le risque chez cette population de patientes.

Généralités

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Une grave nécrose tissulaire localisée peut survenir en cas d'extravasation du produit pendant la perfusion. L'extravasation, accompagnée ou non d'une sensation de picotement ou de brûlure, peut survenir même si le sang remonte bien dans la tubulure de perfusion quand on tire le piston de la seringue (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestent, il faut interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion pour la reprendre dans une autre veine.

Comme pour les autres agents cytotoxiques, on a rapporté des cas de thrombophlébite et d'accidents thromboemboliques, dont des cas d'embolie pulmonaire (mortels dans certains cas), consécutifs à l'emploi de l'épirubicine.

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection a un pouvoir mutagène, clastogène et cancérigène chez l'animal, et son emploi a été lié à l'augmentation du risque de leucémie secondaire (LAM) dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). En outre, l'administration d'épirubicine peut entraîner des altérations chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. Tout homme recevant cet agent doit utiliser une méthode contraceptive efficace.

L'emploi de l'épirubicine peut entraîner l'aménorrhée et une ménopause précoce chez la femme en préménopause.

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection colore les urines en rouge pendant 1 ou 2 jours après son administration. Il faut avertir le patient de la survenue de cet effet pendant le traitement.

Femmes enceintes

Aucune donnée probante ne permet de conclure que l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection a des effets défavorables sur la fertilité chez l'être humain ou des effets tératogènes. Toutefois, le chlorhydrate d'épirubicine pour injection administré à fortes doses est embryotoxique et tératogène chez la rate, et embryotoxique et abortif chez la lapine. Aucune étude n'a porté sur l'emploi de cet agent chez la femme enceinte. Il faut donc conseiller à toute femme apte à procréer d'éviter de tomber enceinte.

L'épirubicine ne doit être employée chez la femme enceinte que si les avantages attendus du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus. S'il faut administrer Chlorhydrate d'épirubicine pour injection à une femme enceinte ou que la patiente tombe enceinte pendant le traitement, on doit l'informer des risques possibles pour le fœtus. Enfin, il faut aussi déconseiller l'allaitement pendant le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le premier traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection exige la mise sous observation du patient et une surveillance biologique exhaustive. À l'instar des autres agents cytotoxiques, Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut en effet causer une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules cancéreuses. Le médecin doit surveiller le chimisme sanguin et le taux d'acide urique sanguin du patient, et être prêt à prendre les mesures qui s'imposent pour corriger l'hyperuricémie. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et l'emploi d'allopurinol en vue de prévenir l'hyperuricémie peuvent réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

Le chlorhydrate d'épirubicine pour injection n'est pas un antimicrobien.

Renseignements destinés au patient

Il convient d'informer le patient des effets indésirables connus qu'il peut éprouver durant l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, y compris les manifestations de cardiotoxicité, la dépression médullaire et le risque d'infection, la thrombocytopénie, l'anémie, les nausées, les vomissements et la stomatite.

Le médecin doit également exposer clairement et sans tarder les risques et les bienfaits des divers schémas de chimiothérapie, pour permettre au patient de prendre une décision éclairée en matière de traitement. Le patient doit savoir que les traitements à doses élevées peuvent être plus toxiques que les autres et comporter, notamment, un risque de leucémie secondaire. Dans la mesure du possible, le médecin doit passer en revue la rubrique RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS avec ce dernier.

EFFETS INDÉSIRABLES

La dépression médullaire et les manifestations de cardiotoxicité sont les effets toxiques limitant les doses d'épirubicine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Les autres effets observés sont les suivants :

Peau et annexes cutanées - Une alopécie réversible, partielle ou totale, touche la plupart des patients. L'alopécie et, chez l'homme, l'arrêt de la croissance de la barbe sont habituellement réversibles. Un effet cutané évoquant une radiothérapie antérieure est possible pendant l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Les effets toxiques locaux, les éruptions cutanées, les démangeaisons et les altérations cutanées sont également possibles.

Appareil digestif - Des nausées et des vomissements aigus surviennent fréquemment chez la plupart des patients, mais on peut les atténuer au moyen d'un traitement antiémétique. Des cas de mucosite (stomatite et oesophagite) ont été rapportés de 5 à 10 jours après l'administration du médicament. Cet effet peut dégénérer en ulcération et être le point de départ d'infections graves. Des cas de diarrhée ont aussi été signalés. Dans la plupart des cas, cet effet indésirable cède à la 3^e semaine de traitement.

Effets locaux - L'extravasation du produit pendant son administration peut occasionner une cellulite grave, une vésication, une douleur locale et une nécrose tissulaire (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Des traînées érythémateuses et/ou une urticaire locale transitoire sur le trajet de la veine à proximité du point d'injection peuvent survenir. L'injection dans une veine de petit calibre ou dans la même veine à plusieurs reprises peut entraîner une sclérose veineuse. Le respect des recommandations d'administration peut réduire au minimum le risque de phlébite ou de thrombophlébite au point d'injection (*voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION*).

Système sanguin - La leucopénie et/ou la granulocytopénie (neutropénie) réversibles et reliées à la dose sont les principales manifestations aiguës de la toxicité médullaire et hématologique de l'épirubicine et celles qui limitent la dose. La leucopénie et la neutropénie sont habituellement plus prononcées après l'administration de fortes doses. Dans ces circonstances, le soutien de la fonction médullaire peut être nécessaire (p. ex. transfusion de cellules souches périphériques et/ou de facteurs de croissance des globules blancs). La thrombocytopénie et l'anémie sont également possibles. Les conséquences cliniques d'une dépression médullaire profonde comprennent la fièvre, l'infection, la septicémie, le choc septique, l'hémorragie, l'hypoxie tissulaire et la mort.

Leucémie secondaire – *Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

Organisme entier - Des cas de phlébite, de fièvre et d'asthénie ou des malaises ont été rapportés après l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection.

D'autres effets indésirables liés au traitement ont touché les structures suivantes :

Système endocrinien - aménorrhée et bouffées vasomotrices.

Système cardiovasculaire - chute asymptotique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque.

Yeux - conjonctivite et kératite.

Autres - infection, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie aiguë myéloblastique.

Effets indésirables survenus au cours du traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Deux études portant sur des schémas thérapeutiques d'association incluant l'épirubicine (études MA.5 et GFEA-05 [FASG-05]) (*voir Early Stage Breast Cancer Studies sous CLINICAL TRIALS dans la monographie du produit rédigée en anglais seulement*) ont permis d'obtenir des données intégrées sur l'innocuité du traitement en présence de cancer du sein peu évolué. Sur les 1260 participantes à ces études, 620 ont reçu un schéma associant de fortes doses d'épirubicine (FEC-100 et CEF-120), 280, celui qui associait de plus faibles doses de cet agent (FEC-50) et 360 ont reçu l'association CMF. Aucun antiémétique à action spécifique sur la sérotonine ni

facteur de croissance des globules blancs n'a été utilisé pendant ces études. Les effets indésirables aigus pertinents sur le plan clinique sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables aigus pertinents sur le plan clinique, observés en présence de cancer du sein peu évolué

Effet indésirable	Pourcentage de patientes					
	FEC-100/CEF-120 (n = 620)		FEC-50 (n = 280)		CMF (n = 360)	
	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4
Système sanguin						
Leucopénie	80,3	58,6	49,6	1,5	98,1	60,3
Neutropénie	80,3	67,2	53,9	10,5	95,8	78,1
Anémie	72,2	5,8	12,9	0	70,9	0,9
Thrombocytopénie	48,8	5,4	4,6	0	51,4	3,6
Système endocrinien						
Aménorrhée	71,8	0	69,3	0	67,7	0
Bouffées congestives	38,9	4,0	5,4	0	69,1	6,4
Organisme entier						
Léthargie	45,8	1,9	1,1	0	72,7	0,3
Fièvre	5,2	0	1,4	0	4,5	0
Appareil digestif						
Nausées, vomissements	92,4	25,0	83,2	22,1	85,0	6,4
Mucosite	58,5	8,9	9,3	0	52,9	1,9
Diarrhée	24,8	0,8	7,1	0	50,7	2,8
Anorexie	2,9	0	1,8	0	5,8	0,3
Infection						
Infection	21,5	1,6	15,0	0	25,9	0,6
Neutropénie fébrile	N.D.	6,1	0	0	N.D.	1,1
Yeux						
Conjonctivite, kératite	14,8	0	1,1	0	38,4	0
Peau et annexes cutanées						
Alopécie	95,5	56,6	69,6	19,3	84,4	6,7
Toxicité locale	19,5	0,3	2,5	0,4	8,1	0
Éruption, prurit	8,9	0,3	1,4	0	14,2	0
Changements cutanés	4,7	0	0,7	0	7,2	0

FEC et CEF = associations cyclophosphamide+épirubicine+fluorouracile.

CMF = cyclophosphamide+méthotrexate+fluorouracile.

N.D. = non disponible.

On a observé des altérations de grade 1 ou 2 quant aux taux des transaminases, mais plus souvent avec le schéma CMF qu'avec le schéma CEF.

Effets indésirables tardifs

Le Tableau 2 expose la fréquence des effets indésirables tardifs observés chez les participantes aux études MA.5 et GFEA-05 (FASG-05).

Tableau 2. Effets indésirables tardifs observés chez les patientes atteintes de cancer du sein peu évolué (données du suivi de 5 ans)*

Effet indésirable	Pourcentage de patientes		
	FEC-100/CEF-120 (n=620)	FEC-50 (n=280)	CMF (n=360)
Toxicité cardiaque			
Chute asymptomatique de la FEVG	1,8	1,4	0,8
IC	1,5	0,4	0,3
LAM et SMD			
LAM	0,8	0	0,3
SMD	0	0	0

* Au cours de l'étude MA.5, on a cessé de surveiller la fonction cardiaque après 5 ans. Dans le cas de l'étude GFEA-05 (FASG-05), la surveillance de la fonction cardiaque était facultative.

Au cours des 5 premières années de suivi, 2 cas de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ont également été observés chez des patientes recevant de l'épirubicine. Cependant, le lien entre l'administration d'anthracyclines, telles que l'épirubicine, et la LLA n'a pas été clairement établi.

Durant la période de suivi de 10 ans de l'étude GFEA-05 (FASG-05), la fréquence globale de manifestations cardiaques chez les patientes traitées au moyen du schéma FEC-100 est demeurée semblable à celle qui a été observée chez les patientes traitées à l'aide du schéma FEC-50. Cependant, on a signalé 2 nouveaux cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patientes du groupe FEC-100. Par conséquent, la fréquence de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été de 1,1 % (3/280) au sein du groupe FEC-50 et de 3 % (8/266) chez les patientes du groupe FEC-100. Aucun nouveau cas d'insuffisance cardiaque retardée n'a été signalé. La fréquence d'IC est donc demeurée à 0,4 % (1/280) dans le groupe FEC-50 et à 1,1 % (3/266) dans le groupe FEC-100. Dans un sous groupe de patientes admises à cette étude, qui ne présentaient aucun signe de maladie après la période médiane de suivi de 102 mois, une analyse subséquente de la fonction cardiaque à long terme a permis de repérer 2 patientes atteintes d'IC parmi les 85 patientes évaluées qui ont reçu le schéma FEC-100 (voir la référence n° 72). La fonction cardiaque n'a fait l'objet d'aucune surveillance après 5 années de suivi dans le cadre de l'étude MA.5.

Aucun nouveau cas de leucémie secondaire n'a été signalé durant la période de suivi de 10 ans des études MA.5 et GFEA-05 (FASG-05).

Effets indésirables observés après la commercialisation

Appareil digestif : douleur ou sensation de brûlure, érythème, érosion, ulcération, saignement, déshydratation, hyperpigmentation de la muqueuse buccale.

Peau et annexes cutanées : rougeur du visage et du cou, hyperpigmentation de la peau et des ongles, photosensibilité, hypersensibilité des régions irradiées (réaction évoquant la radiothérapie).

Réactions d'hypersensibilité : urticaire, anaphylaxie, fièvre, frissons, choc.

Système vasculaire : phlébite, thrombophlébite.

Appareil urinaire : coloration rouge des urines pendant 1 ou 2 jours après l'administration du médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'épirubicine s'emploie surtout en association avec d'autres agents cytotoxiques. Le pouvoir toxique de ces agents peut donc s'additionner, surtout en ce qui a trait aux fonctions médullaire et hématologique et à l'appareil digestif (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'administration d'épirubicine associée à d'autres agents éventuellement cardiotoxiques, de même que l'emploi concomitant d'autres composés agissant sur le cœur (p. ex. bloqueurs des canaux calciques) exige la surveillance de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

L'emploi de la cimétidine pendant 7 jours à partir du 5^e jour avant l'administration d'épirubicine se traduit par une augmentation de 50 % de l'aire sous la courbe des concentrations d'épirubicine. Il convient donc d'abandonner la cimétidine avant d'entreprendre le traitement par l'épirubicine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Consulter la rubrique DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

POSOLOGIE

Divers schémas posologiques ont été utilisés. Les recommandations ci-après s'appliquent, que le produit soit administré seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

Le calcul de la dose est habituellement fondé sur la surface corporelle. La dose la plus faible est réservée au patient dont le potentiel de leucopoïèse médullaire est altéré en raison d'antécédents thérapeutiques ou dont la moelle osseuse est envahie par les cellules cancéreuses. Les doses initiales et les schémas standards ont été employés chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique. Comme Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est largement métabolisé par le foie et excrété principalement par voie biliaire, il faut réduire la dose administrée en présence d'élévation des taux sériques de bilirubine ou d'AST témoignant d'une atteinte hépatique. Si le taux de bilirubine se situe entre 21 et 51 $\mu\text{mol/L}$ ou que le taux d'AST est de 2 à 4 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN), la dose de départ recommandée doit être réduite de moitié; si le taux de bilirubine est supérieur à 51 $\mu\text{mol/L}$ ou que le taux d'AST est plus de 4 fois plus élevé que la LSN, il faut administrer le quart de la dose de départ recommandée. L'épirubicine ne doit pas être administrée en présence d'insuffisance hépatique grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale. Bien que l'on ne puisse faire aucune recommandation posologique précise, compte tenu du manque de données au sujet des patients atteints d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'administrer des doses de départ plus faibles en présence d'insuffisance rénale grave (créatininémie supérieure à 5 mg/dL).

Patients ayant d'autres besoins particuliers. Il peut être nécessaire de considérer l'administration de doses de départ plus faibles ou d'allonger l'intervalle entre les cycles si le patient a déjà reçu de lourds traitements ou que la moelle osseuse est envahie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les doses initiales et les schémas standards ont déjà été employés chez les personnes âgées.

CANCER DU SEIN

Traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué

L'épirubicine a été associée à divers agents chimiothérapeutiques dans le traitement du cancer du sein. Le traitement adjuvant recommandé en cas de cancer du sein peu évolué devrait associer le cyclophosphamide, l'épirubicine et le 5-fluorouracile (CEF-120), administrés de façon cyclique toutes les 4 semaines, à 6 reprises, de la manière suivante :

- cyclophosphamide : 75 mg/m^2 par voie orale, des jours 1 à 14
- épirubicine : 60 mg/m^2 par voie i.v., les jours 1 et 8
- 5-fluorouracile : 500 mg/m^2 par voie i.v., les jours 1 et 8.

Cancer du sein métastatique

Monothérapie : Employé seul en présence de cancer du sein métastatique touchant l'adulte, Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est le plus souvent administré à raison de 75 à 90 mg/m^2 à intervalles de 21 jours. La dose unique recommandée peut être répartie sur 2 jours consécutifs. Par ailleurs, l'administration de doses de 12,5 à 25 mg/m^2 , 1 fois par semaine, entraîne moins d'effets toxiques graves que celle de doses plus élevées à intervalles de 3 semaines.

Traitement d'association : En présence de cancer métastatique du sein, on peut associer des doses de 50 mg/m² d'épirubicine au cyclophosphamide et au 5-fluorouracile (FEC).

CANCER DU POU MON À PETITES CELLULES

Monothérapie : Employé seul, Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut être administré à raison de 90 à 120 mg/m², toutes les 3 semaines.

Traitement d'association : L'épirubicine a été diversement associée à d'autres agents antinéoplasiques à des doses allant de 50 à 90 mg/m². Les associations suivantes se sont révélées efficaces: épirubicine associée au cisplatine ou à l'ifosfamide; association épirubicine-cyclophosphamide-vincristine (CEV); association épirubicine-cyclophosphamide-étoposide (CEV-P16) et association épirubicine-cisplatine-étoposide.

CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES

Monothérapie : Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut être administré seul en doses allant de 120 à 150 mg/m² (1^{er} jour du cycle) à intervalles de 3 à 4 semaines.

Traitement d'association : L'épirubicine peut être associée à l'étoposide, au cisplatine, à la mitomycine, à la vindesine et à la vinblastine, à raison de 90 à 120 mg/m² (1^{er} jour du cycle) à intervalles de 3 à 4 semaines.

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Monothérapie : Le chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut être administré seul à raison de 75 à 90 mg/m², à intervalles de 21 jours.

Traitement d'association : On peut associer l'épirubicine en doses de 60 à 75 mg/m² au cyclophosphamide, à la vincristine et à la prednisone, avec ou sans bléomycine (en remplacement de la doxorubicine dans les schémas CHOP, CHOP-Bléo ou BACOP) en vue du traitement du lymphome non hodgkinien récemment diagnostiqué.

MALADIE DE HODGKIN

Traitement d'association : Associée à la bléomycine, à la vinblastine et à la dacarbazine, l'épirubicine peut être administrée à raison de 35 mg/m² toutes les 2 semaines ou de 70 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines (en remplacement de la doxorubicine dans le schéma ABVD).

CANCER DE L'OVAIRE

Monothérapie : Chez les patientes ayant déjà reçu un traitement, l'épirubicine peut être utilisée seule, à raison de 50 à 90 mg/m², à intervalles de 3 ou 4 semaines.

Traitement d'association : Chez les patientes ayant déjà reçu un traitement, l'épirubicine peut être employée en association, à raison de 50 à 90 mg/m² administrés à intervalles de 3 ou

4 semaines. L'épirubicine peut être associée au cisplatine et au cyclophosphamide, à raison de 50 à 90 mg/m² administrés à intervalles de 3 ou 4 semaines, dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire.

CANCER DE L'ESTOMAC

Monothérapie : Employée seule, l'épirubicine peut être administrée en doses allant de 75 à 100 mg/m² dans le traitement du cancer de l'estomac localisé inopérable ou métastatique.

Traitement d'association : L'épirubicine peut être associée au fluorouracile, à raison de 80 mg/m², dans le traitement du cancer de l'estomac localisé inopérable ou métastatique.

ADMINISTRATION

L'administration prudente de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection permettra de réduire au minimum le risque d'infiltration périverneuse. Elle peut également réduire le risque de réactions localisées telles que l'urticaire et les traînées rouges sur le trajet des veines. Au cours de l'administration intraveineuse de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, l'extravasation, accompagnée ou non d'une sensation de picotement ou de brûlure, peut survenir même si le sang remonte bien dans la tubulure de perfusion quand on tire le piston de la seringue. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestent, il faut interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion pour la reprendre dans une autre veine. En cas d'extravasation sous-cutanée connue ou présumée, les étapes suivantes sont recommandées:

1. Tenter d'aspirer la solution de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection infiltrée.
2. Appliquer de la glace de façon intermittente sur le point touché pendant 3 jours tout au plus.
3. Surélever le membre atteint.
4. Observer étroitement la lésion.
5. Si la douleur locale persiste ou que les altérations cutanées évoluent après 3 ou 4 jours, consulter un chirurgien plasticien rompu au traitement des extravasations médicamenteuses. Si un début d'ulcération apparaît, l'exérèse large de la région atteinte doit être considérée sans tarder.

Les flacons de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection à 50 mg doivent être reconstitués avec 25 mL d'eau pour préparations injectables pour obtenir une concentration finale de 2 mg/mL de chlorhydrate d'épirubicine.

Les flacons de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection à 50 mg peuvent aussi être reconstitués avec 25 mL de chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP pour obtenir une concentration finale de 2 mg/mL de chlorhydrate d'épirubicine. Il faut noter que **lorsque la solution est reconstituée avec une solution saline, le temps de reconstitution sera plus long.**

Les diluants bactériostatiques ne sont pas recommandés.

Après avoir ajouté le diluant, agiter le flacon jusqu'à dissolution du contenu. Une légère suspension peut se former, mais elle disparaîtra si le flacon est agité à nouveau. Les flacons sont sous pression négative et il faut prendre les précautions nécessaires pour éviter une accumulation de la pression. La solution reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables est stable pendant 24 heures à la température ambiante et pendant 48 heures sous réfrigération entre 2 et 8 °C. Il a été démontré que la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 0,9 % injectable est stable pendant 48 heures à la température ambiante et entre 2 et 8 °C. La solution doit être protégée de la lumière directe. Jeter toute portion inutilisée.

Il est recommandé d'injecter Chlorhydrate d'épirubicine pour injection lentement dans une tubulure où coule librement une solution de chlorure de sodium à 0,9 % USP ou de dextrose à 5 % USP. La tubulure doit être raccordée à une aiguille à ailettes ou à un autre dispositif équivalent, et mise en place de préférence dans une grosse veine. Dans la mesure du possible, éviter d'administrer le produit dans une veine qui longe une articulation ou dans un membre où le retour veineux ou lymphatique est mauvais. Afin de réduire au minimum le risque de thrombose ou d'extravasation périveineuse, on fait varier la durée de perfusion habituelle de 3 à 20 minutes, suivant la posologie et le volume de solution à administrer. La perfusion doit durer au moins de 3 à 5 minutes. L'injection en bolus direct est déconseillée à cause du risque d'extravasation, qui peut survenir même si le sang remonte bien dans la tubulure quand on tire le piston de la seringue (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Des traînées érythémateuses locales sur le trajet de la veine ainsi que des bouffées vasomotrices peuvent témoigner d'une administration trop rapide. Une sensation de picotement ou de brûlure peut être le signe d'une infiltration périveineuse. Il faut alors interrompre immédiatement la perfusion pour la reprendre dans une autre veine. L'infiltration périveineuse peut également être indolore.

Il est déconseillé de mélanger Chlorhydrate d'épirubicine pour injection à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits.

On a déjà associé Chlorhydrate d'épirubicine pour injection à d'autres agents chimiothérapeutiques homologués. Il existe des données attestant de la supériorité des associations chimiothérapeutiques sur l'emploi d'agents en monothérapie. L'étude des avantages et des risques liés à une telle démarche se poursuit.

Pour obtenir des directives relatives à la préparation et à la manipulation de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection en toute sécurité, consulter la rubrique DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

SURDOSAGE

Le surdosage aigu de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut entraîner un dysfonctionnement myocardique aigu en moins de 24 heures. Une mucosite marquée, une leucopénie et une thrombocytopénie profondes peuvent survenir dans un délai de 7 à 14 jours. Le traitement du surdosage aigu comprend l'hospitalisation du patient en cas de dépression médullaire profonde, la transfusion de plaquettes et de granulocytes, l'administration d'antibiotiques et le traitement symptomatique de la mucosite.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action de l'épirubicine n'a pas été pleinement élucidé, mais il semble reposer sur la capacité de cet agent à se lier aux acides nucléiques par intercalation du noyau plat anthracycline entre les deux brins d'ADN.

La liaison à la membrane cellulaire et aux protéines plasmatiques pourrait également contribuer à l'action de l'épirubicine. Les résultats d'études portant sur des cultures cellulaires ont permis de constater que cet agent pénètre rapidement les cellules, se lie à la chromatine périnucléolaire, inhibe rapidement l'activité mitotique, a un pouvoir mutagène et cause des aberrations chromosomiques.

Des études menées sur des animaux ont permis de mettre au jour l'activité de l'épirubicine contre une grande diversité de modèles tumoraux, ses propriétés immunodépressives, mutagènes et cancérigènes chez les rongeurs, ainsi que divers effets toxiques incluant la dépression médullaire chez toutes les espèces étudiées et l'atrophie des tubes séminifères des testicules chez le rat et le chien.

Des données provenant d'études menées sur différentes espèces animales et modèles *in vitro* ont montré que l'épirubicine est moins toxique que la doxorubicine, en particulier pour le cœur.

L'emploi de l'épirubicine en doses d'efficacité équivalente entraîne moins d'effets indésirables graves non hématologiques, tels que les vomissements et l'inflammation des muqueuses, que celui de la doxorubicine.

Essais portant sur le cancer du sein peu évolué

Dans le cadre de 2 études multicentriques, sans insu et avec répartition aléatoire, on a évalué l'emploi de 100 à 120 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine pour injection en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile dans le traitement adjuvant du cancer du sein caractérisé

par l'atteinte des ganglions axillaires et l'absence de métastases à distance (voir CLINICAL TRIALS, dans la monographie du produit rédigée en anglais seulement, pour la description complète de ces études et le sommaire des résultats; voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES).

L'étude MA.5 visait à comparer l'emploi de 120 mg/m² d'épirubicine par cycle en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile (schéma CEF-120) avec un schéma CMF (méthotrexate) chez des femmes non ménopausées ou en préménopause.

L'étude GFEA-05 (FASG-05) portait sur l'emploi de 100 mg/m² d'épirubicine par cycle en association avec du fluorouracile et du cyclophosphamide (schémas FEC-100 et FEC-50) chez des femmes en préménopause ou ménopausées.

Pendant l'essai déterminant MA.5, le recours au modèle de régression des hasards proportionnels de Cox a permis de constater que le nombre de ganglions atteints a globalement une grande valeur prévisionnelle quant aux résultats du traitement ($p = 0,0001$) (risque relatif conditionnel de 1,7 selon que le nombre de ganglions touchés est d'au moins 4 ou d'au plus 3). Des tendances non significatives indiquent que le schéma CEF pourrait être supérieur au schéma CMF chez les patientes ayant au moins 4 ganglions atteints, mais pas chez celles qui n'en ont pas plus de 3. L'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour mettre au jour une différence entre les sous-groupes. Il ne faut pas oublier que même si le cancer touchait de 1 à 3 ganglions chez la majorité des patientes (61 %) des 2 groupes, le schéma CEF-120 continuait d'être globalement avantageux quant à la survie sans récurrence (SSR) et à la survie globale (SG) (voir ci-dessous). Néanmoins, les SSR liées aux schémas CEF et CMF s'élevaient respectivement à 68 vs 62 % chez les patientes n'ayant pas plus de 3 ganglions atteints, alors qu'elles étaient de 52 vs 39 % chez celles dont au moins 4 ganglions étaient atteints.

Pendant l'étude GFEA 05 (FASG-05), appuyant la précédente, le schéma FEC-100 s'est également révélé plus avantageux sur les plans de la SSR et de la SG que le schéma FEC-50 pour les femmes en préménopause et ménopausées.

Le tableau 4 (sous CLINICAL TRIALS, dans la monographie du produit rédigée en anglais seulement) présente un sommaire des résultats sur l'efficacité obtenus dans ces deux études. Dans le cadre de l'étude MA.5, la durée médiane du suivi a été de 8,8 ans (de 0,2 à 12,1 ans) et de 8,7 ans (de 0,7 à 12,1 ans) dans les groupes de traitement CEF et CMF, respectivement. Pendant l'étude MA.5, le schéma CEF-120 s'est révélé supérieur au schéma CMF au chapitre de la SSR, tant sur 5 ans que sur 10 ans de suivi. La réduction globale du risque de récurrence a été de 24 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. Le schéma CEF-120 contenant de l'épirubicine s'est également traduit par une meilleure SG sur 5 et 10 ans de suivi que le schéma CMF. La réduction globale du risque relatif de mortalité était de 29 % sur 5 ans et de 18 % sur 10 ans.

Pharmacocinétique

Les résultats des études pharmacocinétiques indiquent que l'élimination initiale de la molécule mère dans le plasma est rapide. La demi-vie terminale d'élimination plasmatique de la molécule mère varie de 30 à 40 heures chez l'être humain. De 9 à 10 % environ de la dose administrée est excrétée dans les urines dans un délai de 48 heures. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, et environ 40 % de la dose administrée est récupérée dans la bile dans un délai de 72 heures. Les principaux métabolites isolés sont l'épirubicinol (épirubicine 13-hydroxylée) et les glucuroconjugués de l'épirubicine et de l'épirubicinol.

L'épirubicine se distingue de la doxorubicine par la 4'-O-glucuroconjugaison, qui peut expliquer son élimination plus rapide et sa plus faible toxicité. Le taux plasmatique du principal métabolite, le dérivé 13-hydroxylé (épirubicinol), est toujours moindre que celui du médicament inchangé et décrit une courbe pratiquement parallèle.

En présence d'insuffisance hépatique, la concentration plasmatique du médicament est plus élevée.

D'après les études effectuées sur la distribution du médicament chez le rat, l'épirubicine ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection doit être entreposé entre 15 à 30°C à l'abri de la lumière.

SOLUTIONS RECONSTITUÉES

Diluants recommandés pour la reconstitution

Eau pour préparations injectables
Chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP
(sans agent bactériostatique)

TABLEAU DE RECONSTITUTION

	Diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration approximative
Format du flacon	(mL)	(mL)	(mg/mL)
50 mg	25	25	2

Pour plus de renseignements, voir ADMINISTRATION.

La solution doit être protégée de la lumière directe. Jeter toute solution inutilisée. Veuillez consulter le tableau ci-dessous pour la stabilité des solutions une fois reconstituées.

Diluant	Température ambiante	Entre 2 et 8 °C
Eau pour préparations injectables	24 heures	48 heures
Chlorure de sodium à 0,9 % injectable	24 heures	48 heures

Incompatibilité

Il ne faut pas mélanger Chlorhydrate d'épirubicine pour injection à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits.

Éviter tout contact entre Chlorhydrate d'épirubicine pour injection et une solution alcaline, sous peine d'hydrolyse du produit. En raison de leur incompatibilité chimique pouvant entraîner une réaction de précipitation, l'épirubicine et l'héparine ne doivent pas être mélangées.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparation et manipulation

1. Le personnel doit avoir reçu la formation nécessaire quant aux techniques de reconstitution et de manipulation du produit. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce produit.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être réalisée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II), et le plan de travail doit être recouvert de papier absorbant jetable, doublé de plastique.
3. Le personnel qui prépare la solution d'épirubicine doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. En cas de contact entre la solution d'épirubicine et la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la région touchée à l'eau et au savon ou au bicarbonate de soude. Ne pas frotter la peau avec une brosse et toujours se laver les mains après avoir retiré les gants.
4. Si le produit entre en contact avec les yeux, tenir ouverte la paupière de l'œil touché et rincer copieusement à l'eau claire pendant au moins 15 minutes, puis consulter immédiatement un médecin.
5. Le personnel régulièrement amené à préparer et à manipuler des antinéoplasiques devrait se prêter à des examens hématologiques réguliers.

Mise aux rebuts

1. Porter des gants en PVC, un masque et une blouse jetables afin d'éviter tout contact avec la peau et l'inhalation de particules en suspension dans l'air.
2. Les aiguilles, seringues, flacons et autres matières entrés en contact avec l'épirubicine doivent être déposés dans des sacs de plastique qui seront scellés et porteront la mention « Déchets dangereux ». Incinérer à une température d'au moins 1000 °C. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont fermés hermétiquement.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, l'ajout d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu du flacon permet de détoxifier le chlorhydrate d'épirubicine. La quantité de solution ajoutée doit être suffisante pour que l'épirubicine se décolore. Il faut prendre soin de purger le flacon pour éviter l'accumulation de pression due à la libération du chlore gazeux. Les flacons ainsi traités doivent être mis aux rebuts de manière sûre.

Aiguilles, seringues, équipement jetable et réutilisable

Rincer l'équipement avec suffisamment de solution d'hypochlorite de sodium. Jeter la solution dans un évier, tout en faisant couler l'eau du robinet, et mettre l'équipement jetable aux rebuts de façon sûre. Bien laver l'équipement réutilisable à l'eau et au savon.

Déversement et contamination

Enfiler des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Utiliser de la solution d'hypochlorite de sodium sur le liquide déversé. Bien absorber la solution avec des compresses, des serviettes ou du papier absorbant, laver la surface contaminée à l'eau et l'essuyer encore une fois avec des serviettes ou du papier absorbant que l'on déposera dans un sac de polyéthylène; sceller le sac, le déposer dans un deuxième sac et apposer la mention « Déchets dangereux ». Se débarrasser de ces déchets en les incinérant ou par d'autres méthodes approuvées pour les produits dangereux. Le personnel qui a participé à la décontamination doit se laver à l'eau et au savon.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le chlorhydrate d'épirubicine pour injection est offert en flacons de 50 mg pour administration intraveineuse.

Les flacons de 50 mg sont emballés dans des cartons individuels.

Composition

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est présenté en poudre lyophilisée rouge orangé.

Flacons en verre de 50 mg – Chaque flacon contient 50,3 mg de chlorhydrate d'épirubicine et 251,5 mg de lactose monohydraté. Prélever la quantité exacte.

Les flacons en verre de 50 mg sont emballés dans des cartons individuels.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection Flacons de 50 mg Stérile

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 de chlorhydrate d'épirubicine pour injection 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 de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Le chlorhydrate d'épirubicine et le traitement du cancer

À quoi sert ce médicament et comment agit-il?

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est un agent chimiothérapeutique, fréquemment utilisé en association avec d'autres médicaments pour détruire les cellules cancéreuses. La plupart des agents chimiothérapeutiques (dont Chlorhydrate d'épirubicine pour injection) agissent en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, par exemple, les cellules cancéreuses. Ce faisant, ils peuvent aussi affecter les cellules saines. Chlorhydrate d'épirubicine pour injection a été employé dans le traitement de divers types de cancer, y compris le lymphome, le cancer de l'ovaire et le cancer du sein.

En présence de cancer du sein, Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut être administré après l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie comme traitement adjuvant ou supplémentaire. Il sert alors à détruire les cellules cancéreuses qui se sont «échappées» de la tumeur et qui pourraient se disséminer dans d'autres parties de l'organisme (comme les os, le foie ou les poumons), où le cancer pourrait se développer de nouveau. Si le cancer du sein s'est propagé aux ganglions lymphatiques axillaires (creux des aisselles), le risque de récurrence est plus élevé en l'absence de traitement. (Les ganglions lymphatiques des aisselles drainent normalement les liquides du sein et du bras.) L'étendue de la dissémination du cancer peut influencer sur le choix du traitement chimiothérapeutique. **AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT, VOUS DEVEZ PARLER AVEC VOTRE MÉDECIN DES SOLUTIONS QUI S'OFFRENT À VOUS, COMPTE TENU DE VOTRE ÉTAT ET DES AUTRES PROBLÈMES DE SANTÉ QUE VOUS POURRIEZ AVOIR.**

Dans le cas d'autres cancers, la chimiothérapie peut servir à réduire la taille de la tumeur ou à empêcher celle-ci de grossir. Avant de commencer le traitement, il est important que vous sachiez pourquoi votre médecin a choisi un schéma de traitement plutôt qu'un autre et que vous vous informiez des risques et des bienfaits liés au traitement choisi.

Que contient ce médicament?

Le médicament qu'on propose de vous administrer s'appelle Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Chaque flacon renferme 50 mg de chlorhydrate d'épirubicine, l'ingrédient actif de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Ce médicament contient également les ingrédients non médicinaux suivants : du lactose et du méthylparabène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de vous administrer Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, votre médecin doit savoir :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique ou d'hypersensibilité à l'épirubicine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce produit (voir *Que contient ce médicament?*), à d'autres anthracyclines ou aux anthracénédiones comme le chlorhydrate de doxorubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, le mitoxantrone ou la mitomycine C.
- si le nombre de vos globules sanguins est faible, à cause d'une moins grande capacité de votre moelle osseuse à produire des cellules sanguines.
- si vous êtes atteint d'une grave maladie du foie.
- si vous êtes atteint d'une maladie du cœur, si vous avez récemment fait une crise cardiaque ou si votre rythme cardiaque est irrégulier.
- si vous prenez d'autres médicaments (dont les bloqueurs des canaux calciques) ou que vous avez déjà reçu Chlorhydrate d'épirubicine pour injection ou d'autres agents anticancéreux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment administre-t-on Chlorhydrate d'épirubicine pour injection?

Chez certains patients, Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut être administré dans une veine du bras (voie intraveineuse ou i.v.) par le médecin ou une infirmière, habituellement à l'hôpital, en consultation externe ou en clinique. S'il faut vous injecter le produit plusieurs fois en quelques semaines ou quelques mois, votre médecin peut mettre en place un cathéter (tube mince) ou une chambre d'injection dans une de vos grosses veines, pour le laisser en place aussi longtemps que nécessaire afin de vous simplifier la vie. Les médicaments seront alors administrés dans le cathéter ou la chambre d'injection plutôt que directement dans une veine.

Le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est-il douloureux?

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

Combien de temps dure l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection?

Il faut habituellement 5 minutes environ pour injecter Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Toutefois, si on vous administre d'autres médicaments avant ou après, le traitement complet peut durer 1 heure, voire davantage.

Pendant combien de temps devrai-je recevoir le traitement?

Votre médecin déterminera la durée du traitement suivant les objectifs thérapeutiques, les médicaments que vous recevez et votre réponse à ces médicaments. La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein dure en général de 3 à 6 mois.

La chimiothérapie est habituellement administrée par cycles entrecoupés de périodes de repos. Ces périodes de repos donnent à l'organisme la possibilité de produire de nouvelles cellules saines et de récupérer entre les traitements. Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est administré par cycle de 21 ou 28 jours. Vous pouvez recevoir une dose unique de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection toutes les 3 ou 4 semaines, le 1^{er} jour du cycle, ou bien 2 doses, une le 1^{er} jour du cycle et l'autre le 8^e jour. Le cycle choisi dépend de votre état de santé et des autres agents chimiothérapeutiques que vous recevez.

Pourrai-je travailler?

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

Est-ce que je peux devenir enceinte ou allaiter mon enfant?

Non. Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut être nocif pour l'enfant à naître. S'il existe la moindre possibilité que vous puissiez devenir enceinte, demandez à votre médecin quelle méthode contraceptive vous pouvez utiliser durant le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Avertissez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte durant le traitement. Si vous allaitez, vous devrez cesser l'allaitement avant de commencer le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Demandez au pédiatre qui s'occupe de votre enfant de vous recommander la préparation maternisée qui lui conviendra le mieux.

Que doit faire l'homme qui reçoit Chlorhydrate d'épirubicine pour injection?

Tout homme recevant de l'épirubicine doit utiliser une méthode contraceptive efficace.

Votre premier traitement : Que va-t-il se passer?

On effectuera des tests

Avant le premier traitement, votre médecin demandera probablement des analyses sanguines afin de vérifier votre numération globulaire (nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang), des tests des fonctions cardiaque et hépatique, ainsi que des radiographies ou d'autres tests. Ces tests de départ permettront de préciser votre état actuel,

et leurs résultats seront comparés à ceux des tests menés plus tard.

Vous pourriez recevoir un ou plusieurs médicaments

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

Administration du traitement

Si vous recevez le traitement dans une clinique ou un hôpital, vous serez probablement installé dans une salle de traitement confortable où vous pourrez vous détendre pendant que vous recevez vos médicaments.

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

Que se passera-t-il après le traitement?

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

MESURES À PRENDRE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables peuvent survenir

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection peut causer des effets indésirables. Chaque personne réagit différemment à la chimiothérapie, et les patients n'ont pas tous les effets indésirables attendus. Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi des agents chimiothérapeutiques (dont Chlorhydrate d'épirubicine pour injection) sont la chute des cheveux, l'augmentation du risque d'infection, les nausées, les vomissements, la fatigue et les plaies dans la bouche. Le type d'effets indésirables, la fréquence et l'intensité de ces effets peuvent dépendre de la dose administrée ou du schéma chimiothérapeutique employé.

Les lésions du muscle cardiaque sont un autre effet indésirable lié à l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection, beaucoup moins fréquent, mais pouvant être grave et dans certains cas, irréversible. Ces lésions peuvent causer des symptômes tels que l'essoufflement, le gonflement des chevilles et la rétention d'eau. Si vous présentez de tels symptômes, appelez votre médecin immédiatement. Certains médicaments permettent de traiter cet effet indésirable.

Chez un faible nombre de patients (moins de 1 %), une leucémie secondaire peut se développer jusqu'à concurrence de 5 ans après le

traitement par Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Le risque de lésion cardiaque ou de leucémie semble lié à l'intensité de la chimiothérapie reçue ou à la dose de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection administrée. Prenez bien soin de discuter avec votre médecin des risques et des bienfaits liés aux divers schémas chimiothérapeutiques et assurez-vous de bien comprendre les effets indésirables tant immédiats que tardifs du traitement avant de commencer la chimiothérapie.

Chlorhydrate d'épirubicine pour injection est un liquide rouge orangé qui teintera votre urine en rouge pendant quelques jours après son administration.

Ne vous inquiétez pas, c'est normal!

Tout sur les effets indésirables de la chimiothérapie

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

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

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

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

Les agents chimiothérapeutiques agissent en détruisant les cellules qui se multiplient le plus rapidement dans l'organisme, en particulier les cellules cancéreuses et certaines cellules saines. Les cellules saines qui croissent très rapidement se trouvent dans la moelle osseuse, la muqueuse de la bouche, l'estomac et les follicules pileux. La chimiothérapie peut également affecter ces cellules, causant parfois des effets indésirables comme la baisse du nombre de globules blancs et de globules rouges (anémie), les nausées et les vomissements, les plaies buccales, les éruptions cutanées, l'urticaire et la chute des cheveux. Ces effets indésirables disparaissent habituellement après la fin du traitement. Normalement, le nombre de globules blancs remonte avant le prochain cycle de chimiothérapie, et de nouvelles cellules sont produites. Les cheveux recommenceront à pousser après la fin de la chimiothérapie.

EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Chute des cheveux

La chute des cheveux est fréquente durant l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection. Toutefois, elle est

temporaire, et les cheveux recommencent habituellement à pousser dans les 2 ou 3 mois suivant la fin du traitement.

De nombreuses femmes ayant survécu au cancer du sein proposent d'acheter une perruque avant le début de la chimiothérapie. De cette façon, le coiffeur pourra mieux assortir la couleur de la perruque à celle de vos cheveux et reproduire votre mise en plis. Les perruques peuvent être coûteuses, mais certaines organisations comme la Société canadienne du cancer fournissent des perruques gratuitement. Outre les perruques, certaines femmes aiment se couvrir la tête d'un chapeau, d'un foulard ou d'un turban chic.

Infection

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

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

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

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

Quelques conseils pour vous aider à éviter les infections.

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

Nausées et vomissements

L'intensité des nausées et des vomissements varie grandement d'une personne à une autre. Les nausées et les vomissements peuvent être légers chez certaines personnes et intenses chez d'autres pendant une courte période après le traitement. Ils peuvent commencer immédiatement après la chimiothérapie ou plusieurs heures après celle-ci. Votre médecin peut vous donner des médicaments pour

prévenir les nausées ou en réduire l'intensité. Si, malgré le médicament antinauséux, vous continuez d'avoir mal au coeur ou vomissez, dites-le à votre médecin. Ce dernier peut vous prescrire d'autres médicaments plus efficaces dans votre cas. Vous pouvez aussi essayer de boire des liquides clairs (eau, boisson sucrée diluée, jus de pomme, bouillon) ou de laisser fondre des sucettes glacées ou de la glace concassée dans votre bouche. Voici des conseils pour vous aider à réduire les nausées.

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

Fatigue

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

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

Anémie

Les agents chimiothérapeutiques affectent votre moelle osseuse, où sont formés les globules rouges du sang. Les globules rouges apportent l'oxygène aux muscles et aux autres tissus de l'organisme. Lorsqu'ils sont trop peu nombreux, les muscles et autres tissus de l'organisme ne reçoivent pas tout l'oxygène dont ils ont besoin pour s'acquitter de leurs fonctions, et vous vous sentez fatigué. Si le nombre des globules rouges descend vraiment trop, vous pouvez également vous sentir faible, étourdi ou essoufflé. Ces symptômes sont ceux de l'anémie. Si vous

éprouvez de tels symptômes, dites-le à votre médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous. Le médecin pourra vous prescrire un médicament contre l'anémie due à la chimiothérapie. Ne prenez pas de comprimés de fer sans en parler d'abord à votre médecin; en effet, il se peut que ces comprimés soient inefficaces contre l'anémie due à la chimiothérapie et qu'ils aggravent les nausées.

Plaies dans la bouche

La chimiothérapie peut causer des plaies dans la bouche et la gorge 1 ou 2 semaines après son administration. Vous devez avoir une excellente hygiène buccale durant la période de traitement, parce que ces plaies peuvent être le point de départ d'une infection. N'oubliez pas de vous brosser les dents après chaque repas à l'aide d'une brosse à soies douces. Vous devriez aussi consulter votre dentiste avant de commencer la chimiothérapie pour faire nettoyer vos dents et exécuter toute réparation nécessaire. Les plaies buccales peuvent être douloureuses, mais voici quelques mesures qui vous aideront à soulager la douleur et à prévenir l'aggravation de l'irritation.

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

Modification des règles

La chimiothérapie réduit la production des hormones par les ovaires. Chez certaines femmes en période de préménopause, les règles peuvent devenir irrégulières ou même cesser complètement. Ces changements peuvent être temporaires ou permanents (ménopause). De plus, d'autres symptômes de la ménopause peuvent survenir comme les bouffées de chaleur, l'irritabilité, la sécheresse vaginale, les démangeaisons ou les sensations de brûlure vaginales. Pour combattre la sécheresse vaginale, essayez un lubrifiant ou un hydratant à base d'eau ou consultez votre médecin.

Quand devriez-vous appeler votre médecin

Appelez le médecin ou l'infirmière si :

- votre température corporelle dépasse les 38 °C ou que vous avez d'autres signes d'infection;
- vous êtes essoufflé et que vous faites de la rétention d'eau (par exemple, gonflement des chevilles);
- vous vomissez pendant plus de 24 heures ou continuez d'avoir des nausées ou des vomissements bien que vous ayez pris des antinauséux;
- vous présentez des symptômes de déshydratation : votre peau semble rougie, sèche ou pâle; vous urinez peu; vous vous sentez irritable ou désorienté. Si vous avez la diarrhée ou que vous vomissez souvent, vous pouvez vous déshydrater;
- vous saignez facilement ou vous vous faites des bleus facilement;
- vous avez de nouvelles éruptions ou démangeaisons;
- vous avez une douleur au point d'injection de Chlorhydrate d'épirubicine pour injection;
- vous pensez être enceinte.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce dépliant et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, la Corporation de soins de la santé Hospira, au 1-866-488-6088, option 4.

Ce dépliant a été rédigé par la Corporation de soins de la santé Hospira :

Dernière révision : le 14 novembre 2007

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS

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

par téléphone sans frais : 866-234-2345
 par télécopieur sans frais : 866-678-6789
 par courriel: cadrmp@hc-sc.gc.ca

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

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