

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE POUR INJECTION USP
50 mg / ampoule**

Poudre stérile pour perfusion intraveineuse

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

PANDA Pharmaceuticals Inc.
35 Nixon Road, Unit 10
Caledon, Ontario
L7E 1K1

N° de contrôle 195868

Date de préparation : 11 août 2017

Table des matières

Partie I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....	22
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	22
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	43

Pr Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP

Partie I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ATTENTION : LE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS QUI ONT DE L'EXPÉRIENCE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (VOIR [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). IL FAUT EFFECTUER DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES À INTERVALLES RÉGULIERS. EN RAISON DU RISQUE DE TOXICITÉ CARDIAQUE, IL N'EST PAS RECOMMANDÉ D'EXCÉDER UNE DOSE TOTALE DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE DE 550 mg/m² DANS UN RÉGIME POSOLOGIQUE DE 21 JOURS ET DE 700 mg/m² DANS UN RÉGIME POSOLOGIQUE DE 7 JOURS. UNE SURVEILLANCE CARDIAQUE EST RECOMMANDÉE CHEZ TOUT PATIENT ATTEINT D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE ET QUI ANT DÉJÀ SUBI UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, OU REÇU UN AUTRE TRAITEMENT PAR ANTHRACYCLINE OU ANTHRACÈNE, OU QUI A DÉJÀ REÇU DES DOSES CUMULÉES DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE EXCÉDANT 400 mg/m² DANS UN RÉGIME POSOLOGIQUE DE 21 JOURS ET 550 mg/m² DANS LE RÉGIME POSOLOGIQUE DE 7 JOURS.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Parentérale et intravésicale	Poudre lyophilisée/50 mg de chlorhydrate de doxorubicine	Lactose

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La doxorubicine a été utilisée avec succès à la fois seule ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques anticancéreux homologués en vue d'obtenir la régression d'affections néoplastiques comme la leucémie lymphoblastique aiguë, la leucémie myéloblastique aiguë, la tumeur de Wilms, les neuroblastomes, les sarcomes des tissus mous et des os, le cancer du sein, les cancers gynécologiques, les cancers des testicules, le cancer bronchopulmonaire, la maladie de Hodgkin, le lymphome non hodgkinien, le cancer de la thyroïde, les cancers de la vessie, le cancer spinocellulaire de la tête et du cou et le cancer de l'estomac.

La doxorubicine a également été utilisée en instillations vésicales dans le traitement topique

des tumeurs vésicales superficielles.

Plusieurs autres tumeurs solides ont également présenté une certaine réactivité à la doxorubicine seule ou en association avec d'autres médicaments (voir : [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)). Les études menées à ce jour ont montré que les mélanomes malins, les cancers du rein, les cancers du gros intestin, les tumeurs au cerveau et les métastases vers le système nerveux central ne réagissent pas de façon significative à un traitement par la doxorubicine.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient entrant dans sa préparation ou à tout composant du contenant. Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **Présentations, composition et conditionnement** de la présente monographie de produit.
- Une hypersensibilité à la doxorubicine ou à tout autre composant du produit, à d'autres anthracyclines ou à d'autres anthracènediones, dont le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C.
- Une dépression de la fonction médullaire marquée et persistante, consécutive à un traitement antérieur par d'autres antitumoraux ou par la radiothérapie.
- Une insuffisance hépatique grave.
- Une insuffisance myocardique grave.
- Un infarctus du myocarde récent.
- Des arythmies graves.
- Des antécédents de cardiopathie grave.
- Des antécédents thérapeutiques comportant des doses cumulées maximales de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines et anthracènediones (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Contraindication pour usage par voie intravésicale :

- hématurie;
- infections des voies urinaires et
- inflammation de la vessie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La doxorubicine ne doit être administrée que sous la surveillance de médecins qui ont de l'expérience dans l'utilisation de traitements cytotoxiques (voir : [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)).
- Une cardiomyopathie peut apparaître pendant le traitement ou jusqu'à plusieurs années après la fin du traitement et peut inclure une diminution de la FEVG et des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). On estime que la probabilité de développer une cardiomyopathie se situe entre 1 et 2 % à une dose totale cumulée de 300 mg/m² de chlorhydrate de doxorubicine, entre 3 et 5 % à une dose de 400 mg/m², entre

5 et 8 % à une dose de 450 mg/m² et entre 6 et 20 % à une dose de 500 mg/m², lorsque le chlorhydrate de doxorubicine est administré toutes les 3 semaines. Au-delà de ces doses, le risque de développer une ICC augmente considérablement et il est recommandé de ne pas dépasser une dose maximale cumulée de 550 mg/m² (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Système cardiovasculaire](#)).

- Malignités secondaires : Des leucémies secondaires ont été signalées chez des patients traités par des anthracyclines, y compris la doxorubicine. Le risque de développer une leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire et un syndrome myélodysplasique (SMD) secondaire est accru après un traitement par le chlorhydrate de doxorubicine. Le risque d'une leucémie secondaire est plus élevé lorsque ces médicaments sont donnés en association avec des antinéoplasiques pouvant altérer l'ADN, en association avec de la radiothérapie, lorsque les patients ont été lourdement prétraités par des médicaments cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. L'incidence cumulée passe de 0,2 % à cinq ans à 1,5 % à 10 ans dans deux essais distincts portant sur le traitement adjuvant d'un cancer du sein chez la femme. Ces leucémies surviennent habituellement moins de 1 à 3 ans après le traitement (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Malignités secondaires](#)).
- Extravasation et nécrose tissulaire : L'extravasation de la doxorubicine pendant son administration par voie intraveineuse peut occasionner une douleur locale, des lésions tissulaires graves (boursouffures, ulcération, vésication, cellulite grave) ainsi qu'une nécrose nécessitant une exérèse large de la région affectée et une greffe de la peau. En présence de signes ou symptômes d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement interrompue (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Extravasation](#)).
- Dépression médullaire et séquelles : La doxorubicine peut causer une myélosuppression grave. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression grave incluent de la fièvre, des infections (d'origine bactérienne, fongique ou virale, p. ex., sepsis/septicémie, infection pulmonaire, infection des voies urinaires), un choc septique, une hémorragie, une hypoxie tissulaire et la mort (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hématologie](#)).
- Insuffisance hépatique : La doxorubicine est éliminée principalement par voie hépatobiliaire. Il ne faut pas administrer de doxorubicine aux patients souffrant d'atteinte hépatique grave. Il convient de procéder à un bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine) avant et pendant le traitement par le chlorhydrate de doxorubicine (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Carcinogénèse, mutagénèse et atteinte de la fertilité

La doxorubicine a démontré sa génotoxicité dans le cadre d'une série de tests *in vitro* ou *in vivo*. On a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires chez le rat

et une tendance au ralentissement ou à l'arrêt de la maturation folliculaire chez la chienne.

Chez la femme, l'administration de doxorubicine peut entraîner l'infertilité pendant le traitement. La doxorubicine peut aussi être une cause d'aménorrhée. L'ovulation et les règles semblent reprendre une fois le traitement terminé, mais une ménopause précoce peut s'installer.

La doxorubicine s'est révélée toxique pour les organes reproducteurs mâles dans le cadre d'essais menés sur des animaux, car son emploi a produit une atrophie testiculaire, une dégénérescence diffuse des tubes séminifères et une hypospermie.

La doxorubicine est mutagène et son administration peut entraîner des altérations chromosomiques dans les spermatozoïdes humains.

L'oligospermie ou l'azoospermie peuvent être permanentes; cependant, on a rapporté que le nombre de spermatozoïdes était revenu à la normale dans certains cas. Cela peut survenir plusieurs années après la fin du traitement. Tout homme recevant de la doxorubicine doit utiliser une méthode contraceptive efficace.

Système cardiovasculaire

Des arythmies aiguës menaçant le pronostic vital ont été signalées pendant et au cours des heures suivant l'administration de doxorubicine (voir : [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction cardiaque : tout traitement par les anthracyclines comporte un risque de cardiotoxicité pouvant se manifester rapidement (toxicité aiguë) tardivement (toxicité retardée).

Toxicité aiguë : les manifestations immédiates de la cardiotoxicité de la doxorubicine 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 contractions ventriculaires prématurées et une tachycardie ventriculaire, une bradycardie ainsi qu'un bloc auriculoventriculaire et un bloc de branche ont également été rapportés. 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 nécessitent généralement pas un abandon du traitement.

Toxicité tardive : les manifestations de cardiotoxicité tardive surviennent habituellement vers la fin du traitement par la doxorubicine ou dans un intervalle 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) ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (IC) comme la dyspnée, l'œdème pulmonaire, l'œdème déclive, la cardiomégalie et l'hépatomégalie, l'oligurie, l'ascite, l'épanchement pleural et le bruit de galop. On a également signalé des effets subaigus comme la péricardite et la myocardite. 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.

La probabilité de développer une IC, estimée 1 ou 2 % après l'administration d'une dose cumulée de 300 mg/m² augmente lentement jusqu'à ce que la dose cumulée se situe entre 450 et 550 mg/m². Par la suite, cette probabilité augmente de manière abrupte (de 3 à 5 % si la dose cumulée est de 400 mg/m²; de 5 à 8 % si elle est de 450 mg/m² et de 6 à 20 % si elle est de 500 mg/m²). **IL EST RECOMMANDÉ DE NE PAS DÉPASSER UNE DOSE MAXIMALE CUMULÉE DE 550 MG/M² DE DOXORUBICINE.**

On doit déterminer la dose totale de doxorubicine administrée à un patient en tenant compte des traitements antérieurs par des composés apparentés comme l'épirubicine et la daunorubicine ou des dérivés de l'antracène et/ou par une radiothérapie dirigée vers la région médiastinale.

Les facteurs de risque de cardiotoxicité incluent les maladies cardiovasculaires en évolution ou latentes, les antécédents de radiothérapie ou la radiothérapie concomitante du médiastin ou du péricarde, les antécédents de traitement par d'autres anthracyclines ou anthracènediones et l'emploi concomitant d'autres médicaments ayant le pouvoir de supprimer la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques. Il ne faut pas administrer d'anthracyclines – y compris de doxorubicine – avec d'autres agents cardiotoxiques sauf si la fonction cardiaque du patient est étroitement surveillée.

Les patients qui entreprennent un traitement par des anthracyclines après avoir reçu d'autres agents cardiotoxiques, notamment des agents dotés d'une longue demi-vie comme le trastuzumab, peuvent également être plus exposés aux effets toxiques sur le cœur. La demi-vie rapportée du trastuzumab est d'environ 28 à 38 jours et sa présence peut être détectée dans le sang pendant jusqu'à 27 semaines. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer des anthracyclines moins de 27 semaines après la fin d'un traitement par le trastuzumab. Sinon, on recommande de surveiller attentivement la fonction cardiaque.

La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement attentive chez les patients qui reçoivent des doses cumulées élevées ou en présence de facteurs de risque. Bien que les manifestations de cardiotoxicité puissent se produire à des doses cumulées moins élevées avec ou sans 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.

De nouvelles études montrent que le risque de cardiotoxicité tardive est accru chez les enfants et les adolescents ayant reçu de la doxorubicine (jusqu'à 15 ans). Le risque peut être plus élevé chez les filles que chez les garçons. Il est recommandé d'effectuer des évaluations cardiaques de suivi, telles que des mesures de la FEVG par échocardiographie/angiographie isotopique MUGA, pour surveiller cet effet (voir : **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Effets vasculaires

Une phlébosclérose peut découler du fait de l'injection dans une veine de petit calibre ou dans la même veine à plusieurs reprises. Le respect des recommandations d'administration

peut réduire le risque de phlébite ou de thrombophlébite au point d'injection (voir : [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)). On a rapporté la survenue de thrombophlébites et d'accidents thromboemboliques, y compris d'embolie pulmonaire (mortelle dans certains cas) après l'emploi de doxorubicine, comme d'autres agents cytotoxiques.

Extravasation

L'extravasation de la doxorubicine pendant son administration par voie intraveineuse peut occasionner une douleur locale, des lésions tissulaires graves (vésication, cellulite grave) et une nécrose des tissus. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestent, il faut immédiatement interrompre l'injection ou la perfusion.

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux Infections

L'administration de vaccins à virus vivants ou à virus vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, y compris la doxorubicine, peut entraîner des infections graves, voire mortelles. Ces vaccins vivants sont à proscrire chez les patients traités par la doxorubicine. Les vaccins à virus inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut dans ces cas être diminuée.

Appareil digestif

La doxorubicine est émétique. La mucosite et la stomatite apparaissent généralement peu de temps après l'administration du médicament et, dans les cas graves, celles-ci peuvent évoluer en ulcération de la muqueuse en l'espace de quelques jours. Chez la plupart des patients, ces effets indésirables disparaissent à la troisième semaine de traitement.

Des cas de colite nécrosante, se manifestant par une typhlite (inflammation du cæcum), des selles sanguinolentes et des infections graves, voire mortelles, ont été liés à l'administration quotidienne de doxorubicine en injection rapide ou bolus intraveineux pendant 3 jours et associée à la perfusion continue de cytarabine durant 7 jours ou plus.

Appareil génito-urinaire

La doxorubicine peut colorer les urines en rouge pendant 1 ou 2 jours après son administration; il faut donc avertir le patient qu'il doit s'attendre à cet effet pendant le traitement.

Hématologie

Comme c'est le cas pour d'autres agents cytotoxiques, la doxorubicine peut provoquer une dépression médullaire grave. Il faut effectuer un bilan hématologique, y compris une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par la doxorubicine. Une leucopénie ou une granulocytopenie (neutropénie) liée à la dose administrée et réversible sont les principales manifestations de toxicité hématologique associées à la doxorubicine et constituent les effets toxiques aigus qui marquent le plus souvent le seuil de toxicité aiguë limitant la posologie de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement leur point le plus bas de 10 à 14 jours après le traitement; le nombre de leucocytes et de neutrophiles se normalise habituellement au jour 21. Une thrombopénie et de l'anémie peuvent aussi survenir. 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. Les manifestations de toxicité hématologique peuvent exiger une diminution de la dose, l'interruption du traitement ou le report de celui-ci.

Une dépression profonde et tenace de la fonction médullaire peut se traduire par une surinfection ou une hémorragie.

Dans une étude menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15*), la fréquence des cas de dépression médullaire grave a été de 0,3 % pour la leucopénie de grade 4, de 3 % pour la leucopénie de grade 3 et de 0,1 % pour la thrombocytopénie de grade 4. La toxicité hématologique associée au chlorhydrate de doxorubicine se manifeste principalement par une neutropénie réversible dont l'intensité est liée à la dose administrée. Lorsque le chlorhydrate de doxorubicine est administré tous les 21 jours, le nombre de neutrophiles atteint son point le plus bas de 10 à 14 jours après l'administration et revient habituellement à une valeur normale vers le 21^e jour. Une anémie peut également survenir.

Malignités secondaires

Des cas de leucémie secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique, ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de la topoisomérase II, notamment des anthracyclines comme la doxorubicine. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque les anthracyclines sont combinées à des antinéoplasiques altérant l'ADN (0,5 %) et/ou à une radiothérapie (2,5 %), le risque étant estimé à 1,5 % après 10 ans. La leucémie secondaire peut se manifester après une période de latence de 1 à 3 ans et parfois même jusqu'à 10 ans après le traitement. Les enfants sont également exposés au risque de développer une leucémie myéloïde aiguë.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

La doxorubicine est largement métabolisée par le foie et principalement éliminée par voie hépatobiliaire. La toxicité des doses recommandées de doxorubicine est accentuée par l'insuffisance hépatique; il est donc recommandé d'évaluer la fonction hépatique avant et pendant le traitement, à l'aide des paramètres biologiques classiques comme l'ALAT, l'ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine. La clairance de la doxorubicine peut être plus lente et s'accompagner d'une toxicité globale accrue chez les patients dont le taux de bilirubine est élevé. L'administration de doses plus faibles de doxorubicine est recommandée chez ces patients (voir : **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Il ne faut pas administrer de doxorubicine en cas d'atteinte hépatique grave (voir : **CONTRE-INDICATIONS**).

Toxicité lors de l'administration concomitante d'antineoplasiques

La doxorubicine peut potentialiser la toxicité d'autres traitements anticancéreux. On a rapporté des cas d'exacerbation d'une cystite hémorragique causée par le cyclophosphamide et d'augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine. On a rapporté des cas d'accroissement de la toxicité de la radiothérapie pour le myocarde, les muqueuses, la peau et le foie avec l'administration de doxorubicine.

Avant de recevoir la doxorubicine, le patient doit s'être remis des effets toxiques aigus de tout traitement cytotoxique antérieur (comme la stomatite, la neutropénie, la thrombopénie et les infections généralisées).

Syndrome de lyse tumorale

La doxorubicine peut entraîner une hyperuricémie comme conséquence de l'important catabolisme des purines qui accompagne la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) causée par le traitement. Il faut donc vérifier les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de calcium, de phosphate et de créatinine après le traitement initial. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et l'emploi prophylactique d'allopurinol en vue de prévenir l'hyperuricémie peuvent réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

Mises en garde et précautions supplémentaires liées aux autres voies d'administration

Instillation intravésicale

L'administration de doxorubicine par voie intravésicale peut entraîner des symptômes de cystite chimique (tels que la dysurie, la polyurie, la nycturie, la strangurie, l'hématurie, des malaises vésicaux et la nécrose de la paroi vésicale) et une constriction vésicale. Une attention particulière doit être portée aux problèmes de cathétérisme vésical (p. ex., une obstruction de l'urètre due à la présence de tumeurs massives dans la vessie).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Le pouvoir embryotoxique de la doxorubicine a été confirmé lors de tests in vitro et in vivo. Administrée à des rates avant et pendant la période d'accouplement, la gestation et la lactation, la doxorubicine s'est révélée toxique pour les mères et pour les fœtus.

La doxorubicine a été mise en cause dans les lésions fœtales observées lors de son administration à des femmes enceintes. Si une patiente est enceinte ou le devient au cours du traitement par la doxorubicine, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé.

Femmes qui allaitent :

La doxorubicine est sécrétée dans le lait maternel. Les mères soumises à un traitement de chimiothérapie par la doxorubicine ne doivent pas allaiter.

Enfants : Les enfants présentent un risque accru de leucémie secondaire (y compris de leucémie myéloïde aiguë). Des cas de cardiotoxicité précoce et tardive ont été décrits chez des enfants. Pendant le suivi à long terme, un dysfonctionnement cardiaque infraclinique peut se produire chez plus de 20 % des enfants; en outre, 5 % d'entre eux peuvent développer une insuffisance cardiaque. Cette cardiotoxicité à long terme pourrait être liée à la dose de doxorubicine.

Surveillance de l'étude et analyses de laboratoire

Le premier traitement par la doxorubicine exige la mise en observation du patient et une surveillance biologique exhaustive.

Comme les autres agents cytotoxiques, l'emploi de la doxorubicine peut causer une hyperuricémie consécutive à la lyse rapide des cellules cancéreuses, surtout chez les patients atteints de leucémie. Le médecin doit surveiller la biochimie du sang et le taux d'acide urique sanguin du patient et être prêt à prendre les mesures pharmacologiques et de soutien nécessaires pour corriger ce problème. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et l'administration d'allopurinol contribueront à éviter ou à réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

Il faut effectuer un bilan hématologique, y compris une numération leucocytaire avant et pendant chaque cycle de traitement par la doxorubicine.

Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique en dosant les paramètres biologiques habituels comme l'ALAT, l'ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine.

L'élimination générale de la doxorubicine est plus lente chez les patients obèses (c.-à-d., pesant plus de 130 % de leur poids idéal; voir : [POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Autres populations particulières](#)).

Il est recommandé d'évaluer la fonction cardiaque du patient avant d'entreprendre le traitement, puis de surveiller celle-ci pendant toute la durée du traitement afin de réduire au minimum le risque d'atteinte cardiaque grave. Le risque peut être réduit en mesurant régulièrement la FEVG pendant le traitement et par l'arrêt immédiat du traitement par la doxorubicine dès les premiers signes de dysfonction cardiaque.

Des méthodes d'évaluation quantitative convenant à la mesure répétée de la fonction cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire gauche) sont, notamment, l'angiographie isotopique par la méthode « multigated » (MUGA) et l'échocardiographie.

Il est recommandé d'évaluer la fonction cardiaque au début en jumelant l'ECG à l'angiographie MUGA ou à l'échocardiographie, surtout chez les patients qui présentent des facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la FEVG par angiographie isotopique ou par échocardiographie, surtout si la dose cumulée d'anthracycline est élevée (p. ex., ≥ 450 mg/m²). La technique d'évaluation employée doit être la même pendant toute la durée du suivi.

La doxorubicine n'est pas un agent antimicrobien.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de traitements par le chlorhydrate de doxorubicine :

Système cardiovasculaire : tachycardie sinusale, anomalies de l'ECG, tachyarrythmies, bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, réduction asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), insuffisance cardiaque, arythmies aiguës menaçant le pronostic vital pendant l'administration de la doxorubicine ou dans les quelques heures qui suivent (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#) : dose cumulée maximale [550 mg/m²])

Hématologie : leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, hémorragie.

Appareil digestif : anorexie, nausées/vomissements, déshydratation, mucosite/stomatite, hyperpigmentation de la muqueuse buccale, esophagite, douleurs abdominales, érosion de la muqueuse gastrique, saignements du tube digestif, diarrhée, colite.

Fonction hépatique : altérations des taux des transaminases, hyperuricémie.

Système endocrinien : aménorrhée, bouffées de chaleur, oligospermie, azospermie, prise de poids.

Fonction visuelle : conjonctivite/kératite, larmoiements.

Peau : alopecie, toxicité locale, éruption cutanée/démangeaison, altération de la peau, 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 (réaction de rappel à la radiothérapie), urticaire, érythème des extrémités, érythrodysesthésie.

Appareil circulatoire : phlébite, thrombophlébite, thrombo-embolie.

Appareil urinaire : coloration rouge de l'urine durant 1 à 2 jours après l'administration.

Vessie : douleur, hémorragie et réduction occasionnelle de la capacité vésicale après l'instillation.

Effets locaux : 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 MODE D'ADMINISTRATION](#)).

Autres effets : anaphylaxie, infection, sepsis/septicémie, leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde aiguë, malaise ou asthénie, fièvre, frissons, choc, sensibilité croisée à la lincomycine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La doxorubicine est principalement utilisée 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 associée à d'autres agents potentiellement cardiotoxiques, de même que l'emploi concomitant d'autres composés agissant sur le cœur (p. ex., les inhibiteurs calciques), exige la surveillance de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement. Les altérations de la fonction hépatique consécutives à des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique ou la toxicité de la doxorubicine.

Les interactions médicamenteuses suivantes ont aussi été signalées dans la littérature médicale :

- Une 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 ordre d'administration, dose et durée de la perfusion de même qu'intervalle d'administration). Certaines données indiquent que cet effet est mineur quand cette anthracycline est administrée avant le paclitaxel.
- Une augmentation de l'élimination de la doxorubicine causée par le phénobarbital.
- Une réduction possible des concentrations de phénytoïne causée par la doxorubicine.
- Une inhibition possible de la biotransformation hépatique de la doxorubicine causée par la streptozocine.
- Une exacerbation de la cystite hémorragique causée par le cyclophosphamide.
- Une augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine.
- Une « récurrence » de pneumonite aiguë causée par l'administration concomitante d'actinomycine D à divers moments après une radiothérapie locale chez l'enfant.
- Une augmentation de l'ASC de la doxorubicine pouvant atteindre 47 % par suite de l'administration concomitante de sorafénib à des doses de 400 mg deux fois par jour. On ignore l'importance clinique de ces observations. La doxorubicine n'est pas indiquée en association avec le sorafénib.
- La doxorubicine est un substrat de la glycoprotéine P (gp-P). Des interactions médicamenteuses d'importance clinique avec des inhibiteurs de la gp-P (p. ex., le vérapamil) ayant entraîné des concentrations plasmatiques de doxorubicine jusqu'à 2 fois plus élevées et une dépression médullaire plus importante.
- Une augmentation possible des concentrations plasmatiques de doxorubicine et de son métabolite actif, le doxorubicinol, pouvant atteindre respectivement 55 % et 443 % lors de l'administration concomitante de cyclosporine et vraisemblablement causée par une diminution de la clairance de la molécule mère et un ralentissement du métabolisme du

doxorubicinol. Les rapports publiés dans la littérature médicale suggèrent que l'ajout de cyclosporine à la doxorubicine causerait une toxicité hématologique plus profonde et plus prolongée que celle observée avec la doxorubicine employée seule. Des cas de coma et de convulsions ayant causé la mort ont également été observés à la suite de l'administration concomitante de cyclosporine et de doxorubicine.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

CONSULTER LES INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Posologie

Divers schémas posologiques ont été utilisés. Les recommandations qui suivent s'appliquent lorsque l'agent est administré seul.

Administration par voie intraveineuse (i.v.)

La dose totale de chlorhydrate de doxorubicine administrée pendant un cycle peut varier selon le schéma posologique (par ex., si le produit est administré seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques) et selon l'indication.

Le schéma posologique le plus souvent utilisé comporte une injection i.v. unique de 60 à 75 mg/m² à intervalles de 21 jours. On a rapporté qu'un autre schéma posologique comportant l'administration hebdomadaire d'une dose de 20 mg/m² pouvait entraîner une moins grande fréquence d'insuffisance cardiaque. On a également administré le médicament 3 jours de suite en doses de 30 mg/m², à intervalles de 4 semaines.

Insuffisance hépatique : il faut réduire la dose de doxorubicine comme suit en présence d'élévation de la bilirubinémie : 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; si le taux de bilirubine est > 3 mg/dL, il faut administrer le quart de la dose de départ recommandée. La doxorubicine ne doit pas être administrée aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir : [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Autres populations particulières : 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, s'il s'agit d'un enfant, d'une personne âgée, d'un patient obèse ou d'un patient dont la moelle osseuse est envahie (voir : [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Incompatibilité médicamenteuse : la doxorubicine ne doit pas être mélangée au fluorouracile (p. ex., dans le même sac à perfusion i.v. ou au point de raccord en Y d'une tubulure de perfusion i.v.), car on a constaté que ces deux agents sont incompatibles à un point tel qu'un précipité peut se former. Si un traitement concomitant par la doxorubicine et le fluorouracile est nécessaire, on recommande de rincer la tubulure de perfusion intraveineuse entre l'administration de ces deux médicaments.

Instillation 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. Lorsque la doxorubicine est administrée par instillation dans le traitement du cancer superficiel de la vessie, la dose habituelle se situe généralement entre 50 et 80 mg en solution dans 50 à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, et le temps de contact est de 1 à 2 heures. On doit veiller à ce que la pointe de la sonde se trouve bien dans la cavité vésicale avant d'instiller la solution de doxorubicine. L'instillation est répétée toutes les semaines pendant 4 semaines, puis tous les mois. Le traitement peut se poursuivre pendant 1 an ou davantage, puisqu'aucun effet toxique général important n'a été rapporté. Il faut prendre des précautions particulières pour la manipulation et l'élimination des urines excrétées (voir : [DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)). Il faut notamment porter des gants en chlorure de polyvinyle (PVC) et inactiver les urines par décoloration en y ajoutant au moins 10 mL d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel).

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

Les résultats des études cliniques corroborent l'efficacité d'emploi de la doxorubicine en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Voici une liste des types de tumeurs et des médicaments utilisés en concomitance avec la doxorubicine :

Leucémie lymphoblastique aiguë chez l'adulte : doxorubicine avec vincristine et prednisone ou avec cytosine arabinoside, vincristine et prednisone.

Leucémie lymphoblastique aiguë chez l'enfant : doxorubicine avec L-asparaginase, vincristine et prednisone.

Leucémie aiguë non lymphoblastique : doxorubicine avec cytosine arabinoside ou avec cytosine arabinoside, vincristine et prednisone.

Cancer du sein : la doxorubicine est utilisée dans le traitement du cancer du sein précoce ou évolué en association avec 5-fluorouracile et/ou cyclophosphamide ou avec vincristine avec ou sans cyclophosphamide, ou avec taxanes.

Cancer bronchopulmonaire, non à petites cellules : doxorubicine avec cyclophosphamide, méthotrexate et procarbazine ou avec cyclophosphamide et cisplatine.

Cancer bronchopulmonaire à petites cellules : doxorubicine avec vincristine ou étoposide (VP-16) et cyclophosphamide.

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

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

Cancer de l'ovaire : doxorubicine avec cisplatine.

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

Cancer de la vessie: doxorubicine avec méthotrexate, viblastine et cisplatine ou cisplatine et cyclophosphamide ou avec 5-fluorouracile.

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

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse (i.v.)

L'administration prudente de la doxorubicine permettra de réduire au le risque d'infiltration périverneuse. Elle peut également réduire le risque de réactions localisées telles que l'urticaire et les traînées érythémateuses. Au cours de l'administration de la doxorubicine par voie i.v., une extravasation peut survenir, accompagnée ou non d'une sensation de picotement ou de brûlure, même s'il y a un bon retour de sang dans la tubulure de perfusion quand on tire le piston de la seringue. Il faut interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion en présence de signes ou de symptômes d'extravasation et la reprendre dans une autre veine.

En cas d'extravasation sous-cutanée connue ou soupçonnée, il est recommandé de suivre les étapes suivantes :

1. Tenter d'aspirer la solution de doxorubicine infiltrée.
2. Appliquer localement de la glace de façon intermittente pendant une période pouvant atteindre 3 jours.
3. Surélever le membre atteint.
4. Surveiller étroitement la lésion.
5. Consulter un chirurgien plasticien expérimenté dans le traitement des extravasations médicamenteuses si la douleur locale persiste ou que les altérations cutanées évoluent après 3 ou 4 jours. L'exérèse large de la région atteinte doit être considérée sans tarder si une ulcération apparaît.

La doxorubicine doit être injectée lentement dans une tubulure où coule librement une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP en sacs de perfusion PVC et DEHP gratuits. 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. Si possible, éviter d'administrer le produit dans une veine située dans une articulation ou dans un membre où le retour veineux ou lymphatique est mauvais. La vitesse d'administration dépend du calibre de la veine et de la dose; toutefois, la perfusion doit durer plus de 3 minutes et pas plus de 10 minutes si l'on veut réduire le risque de thrombose ou d'extravasation périverneuse. Des traînées érythémateuses locales sur le trajet de la veine ainsi que des bouffées vasomotrices peuvent indiquer une administration trop rapide. L'injection directe en bolus est déconseillée à cause du risque d'extravasation, qui peut survenir même s'il y a un bon retour de sang dans la tubulure quand on tire le piston de la

seringue (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il est déconseillé de mélanger la doxorubicine à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité de ces produits. L'ajout de 5-fluorouracile ou d'héparine entraîne la formation d'un précipité.

Instillation intravésicale

La doxorubicine doit être instillée au moyen d'une sonde et demeurer dans la vessie pendant 1 ou 2 heures. On doit veiller à ce que la pointe de la sonde se trouve bien dans la cavité vésicale avant d'instiller la solution de doxorubicine. Pendant l'instillation, il faut tourner le patient afin de s'assurer que la solution entre en contact étroit avec les muqueuses de la vessie. Pour éviter la dilution de la solution dans l'urine, il faut dire au patient de ne boire aucun liquide pendant les 12 heures qui précèdent l'instillation. À la fin de l'instillation, il faut dire au patient d'aller uriner.

Reconstitution :

Produits parentéraux :

Format de l'ampoule	Volume de diluant à ajouter à l'ampoule	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
50 mg	25 mL	25 mL	2 mg/mL

Reconstituer le chlorhydrate de doxorubicine pour Injection USP, à approximativement 2 mg/mL de chlorhydrate de doxorubicine avec de l'eau stérile pour préparations injectables, une solution injectable de dextrose à 5 % ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, comme suit :

Remarque : La reconstitution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % prendra considérablement plus de temps qu'une reconstitution utilisant les autres solutions de reconstitution.

Les solutions reconstituées demeurent chimiquement stables pendant jusqu'à 24 heures à température ambiante ou pendant 72 heures, lorsque réfrigérées, dans des contenants de verre ou dans des seringues en plastique à usage unique, sous un éclairage fluorescent.

Il a été démontré que d'autres solutions diluées de chlorhydrate de doxorubicine préparées pour instillation vésicale à une concentration de 0,8 mg/mL dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium en sacs de plastique étaient chimiquement stables pendant 24 heures à température ambiante en milieu éclairé ou pendant 72 heures lorsque réfrigérées.

Les solutions reconstituées ne contenant aucun agent de conservation ne doivent pas être conservées pendant plus de 24 heures à température ambiante ou 72 heures si réfrigérées en raison du risque de contamination microbienne pendant la préparation. Il faut éliminer la partie non utilisée.

Avertissement : Comme avec tous les médicaments à usage parentéral, les mélanges pour injection i.v. doivent être examinés visuellement (transparence, présence de particules, précipité, changement de couleur et fuite) avant l'administration, chaque fois que la solution et son contenant le permettent. Les solutions brouillées ou qui présentent des particules, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

SURDOSAGE

Le surdosage aigu de doxorubicine augmente les effets toxiques de la mucosite, de la leucopénie et de la thrombopénie. Le traitement du surdosage aigu comprend l'hospitalisation du patient en cas de dépression médullaire profonde, l'administration d'antibiotiques, la transfusion de plaquettes et de granulocytes et le traitement symptomatique de la mucosite.

Le surdosage chronique consécutif à l'administration d'une dose cumulée > 550 mg/m² augmente le risque de myocardiopathie et, par conséquent, d'insuffisance cardiaque. Le traitement énergique de l'insuffisance cardiaque comporte l'administration de préparations digitales et de diurétiques. L'emploi de vasodilatateurs périphériques a été recommandé.

En cas de surdose soupçonnée du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien qu'il n'ait pas été pleinement élucidé, le mode d'action de la doxorubicine est lié à la capacité de cet agent à se lier à l'ADN et à inhiber la synthèse des acides nucléiques.

Pharmacodynamie

Des 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 et la synthèse des acides nucléiques, a un pouvoir mutagène et cause des aberrations chromosomiques. Des études menées sur des animaux ont démontré l'activité de la doxorubicine contre une grande diversité de tumeurs expérimentales, ses propriétés immunodépressives et cancérigènes chez les rongeurs, ainsi que divers effets toxiques incluant une toxicité cardiaque évolutive et retardée, une dépression médullaire chez toutes les espèces étudiées et une atrophie des testicules chez le rat et le chien.

Pharmacocinétique

Les résultats des études pharmacocinétiques montrent que l'administration par voie intraveineuse d'une préparation ordinaire ou radiomarquée de doxorubicine est rapidement éliminée du plasma et se lie fortement aux tissus. On a pu mesurer par des techniques fluorimétriques qu'environ de 4 à 5 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines en l'espace de 5 jours. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination et de 40 à 50 % de la dose administrée sont récupérés dans la bile ou les selles en l'espace de 7 jours. L'altération de la fonction hépatique entraîne le ralentissement de l'excrétion et, par conséquent, l'augmentation de la rétention de la doxorubicine et son accumulation dans le plasma et les tissus. La doxorubicine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les ampoules de Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP à une température allant de 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière et dans leur emballage d'origine jusqu'à l'emploi.

Les solutions reconstituées restent chimiquement stables jusqu'à 24 heures lorsqu'elles sont stockées à température ambiante ou pendant 72 heures lorsqu'elles sont stockées au réfrigérateur, dans des récipients en verre ou dans des seringues plastiques jetables, sous une lumière fluorescente.

D'autres solutions diluées de chlorhydrate de doxorubicine préparées pour l'instillation de la vessie à une concentration de 0,8 mg / mL dans du chlorure de sodium à 0,9% dans des sacs en plastique ont été déterminées comme étant chimiquement stables pendant 24 heures lorsqu'elles sont conservées à température ambiante en présence de lumière ou pour 72 heures en réfrigération.

Les solutions reconstituées non conservées ne doivent pas être stockées pendant plus de 24 heures à température ambiante ou 72 heures sous réfrigération, en raison de la possibilité de contamination microbienne pendant la préparation. Jeter la partie inutilisée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparation et manipulation

1. Le personnel doit avoir reçu la formation nécessaire quant aux bonnes techniques de reconstitution et de manipulation du produit. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit se faire sous une hotte à flux

laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II). En outre, le plan de travail doit être recouvert de papier absorbant jetable, doublé de plastique.

3. Le personnel qui prépare la solution de doxorubicine doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs comme un masque et une blouse jetables. En cas de contact entre la doxorubicine 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. En cas de contact avec les yeux, 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. Le personnel régulièrement amené à préparer et à manipuler des antinéoplasiques devrait subir des examens hématologiques sur une base régulière.

Élimination

1. Évitez tout contact avec la peau et l'inhalation de particules aériennes en utilisant des gants de PVC et des masques et blouses à usage unique.
2. Toutes les aiguilles, seringues, ampoules et autres matières entrées en contact avec la doxorubicine doivent être déposées dans des sacs de plastique distincts 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, la doxorubicine peut être neutralisée par l'ajout d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu de l'ampoule; la quantité de solution ajoutée doit être suffisante pour que la doxorubicine se décolore, et il faut prendre soin de purger l'ampoule pour éviter l'accumulation de pression due à la libération du chlore gazeux. Les ampoules neutralisées doivent être mises au rebut de manière sûre.

Aiguilles, seringues, équipement à usage unique ou réutilisable

Rincer l'équipement avec suffisamment de solution d'hypochlorite de sodium. Mettre la solution et l'équipement jetable au rebut de façon sûre. Bien laver l'équipement réutilisable à l'eau et au savon.

Déversement ou contamination

Enfiler des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Traiter la poudre ou le liquide déversé avec une solution diluée d'hypochlorite de sodium (teneur de 1 % en chlore actif). Bien absorber la solution avec des compresses ou des serviettes, laver la surface contaminée à l'eau et l'essuyer encore une fois avec des serviettes ou des compresses que l'on dépose ensuite dans un sac de polyéthylène; sceller le sac, le déposer dans un deuxième sac et indiquer qu'il s'agit de déchets dangereux. Éliminer 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.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP est offert en pain ou en poudre lyophilisée stérile de couleur rouge; chaque ampoule contient 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine et 250 mg de lactose.

Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP est offert en ampoules à usage unique contenant 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine et conditionnées en boîtes de 1 ampoule.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

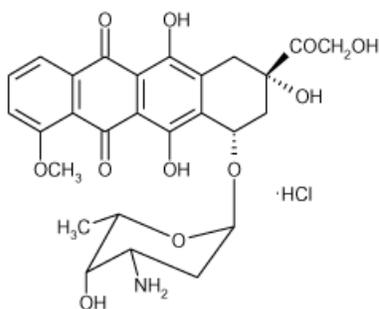
Dénomination commune: Chlorhydrate de doxorubicine

Nom chimique : (1) 5,12-naphthacènedione,10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxylacétyl)-1-méthoxy-chlorhydrate (8S.-cis)-;

Chlorhydrate de (8S.,10S.)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-5,12-naphthacènedione.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$; 579,99

Formule développée:



Propriétés physicochimiques :Chlorhydrate de doxorubicine est le sel chlorhydrate d'un glycoside antibiotique produit par *S.peucetius* var. *cæsius*. Il s'agit d'une poudre hygroscopique de couleur rouge orangé presque inodore dont la température de fusion est de 205 °C, soluble dans l'eau et les alcools dilués. Le pH d'une solution de 5 mg/mL se situe entre 4,0 et 5,5.

ESSAIS CLINIQUES

Des études cliniques ont montré que la doxorubicine possède un large spectre d'activité antitumorale contre les tumeurs solides et les cancers du sang 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 obtenus dans

le traitement de divers cancers par le chlorhydrate de doxorubicine sont résumés ci-après.

Des taux de rémission complète (RC) ont été enregistrés lorsque la doxorubicine a été employée comme seul agent cytotoxique : 38 % pour les sarcomes, environ 40 % pour le cancer de l'endomètre, résultats médiocres de 15 à 20 % pour le cancer du poumon selon le type de cellules, de 5 à 8 % pour le cancer de l'œsophage, de 22 à 25 % pour le cancer de l'estomac, de 25 % pour le carcinome hépatocellulaire, de moins de 5 % pour le cancer colorectal et de 8 à 10 % pour le cancer du pancréas. La doxorubicine en monothérapie 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 % dans les cas d'épithéliomes spinocellulaires de la tête et du cou.

D'une manière générale, la doxorubicine a fourni de meilleurs taux de RC et de réponse objective dans les cas de carcinomes sensibles aux anthracyclines lorsqu'elle a été associée à d'autres antitumoraux comme le cyclophosphamide, les corticostéroïdes (prednisone et dexaméthasone), la bléomycine, la vinblastine, la dacarbazine, le méthotrexate, la vincristine, le fluorouracil, le platine, l'étoposide, les taxanes, l'actinomycine D, les dérivés de la nitroso-urée, la mitomycine C et l'hydroxyurée.

Les schémas thérapeutiques comprenant la doxorubicine ont augmenté les taux de RC jusqu'à des valeurs d'environ 75 % pour la maladie de Hodgkin, de 60 à 82 % pour la leucémie myéloïde aiguë et de 70 à 80 % pour le cancer du sein.

Il est possible de minimiser la toxicité cardiaque de la doxorubicine, des données révèlent en effet que l'administration hebdomadaire d'une faible dose (20 mg/m²) est moins cardiotoxique que celle d'une forte dose (de 60 à 75 mg/m²) toutes les 3 semaines. Ces résultats ont également été confirmés pour l'emploi concomitant de doxorubicine et d'autres médicaments. On doit déterminer la dose totale de doxorubicine administrée à un patient en tenant compte des traitements antérieurs par des composés apparentés comme l'épirubicine et la daunorubicine ou des dérivés de l'anthracène et/ou par une radiothérapie dirigée vers la région médiastinale. Fait le plus important, il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée maximale de doxorubicine de 550 mg/m² et de surveiller de près la fonction cardiaque des patients recevant une dose cumulée > 450 mg/m² (voir : **MISES EN GARDE ETPRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La doxorubicine, lorsqu'elle est administrée par voie i.v., est rapidement éliminée du plasma des rongeurs et se concentre dans le foie, la rate, les reins, les poumons et le cœur. L'excrétion du médicament est lente et s'effectue surtout par l'intermédiaire du foie.

Chez l'homme, l'élimination plasmatique de la doxorubicine est également rapide et l'importance du volume de distribution suggère que la doxorubicine est largement distribuée dans les tissus. L'excrétion urinaire est minime, car, d'après les résultats du dosage fluorimétrique, seulement 5 % de la dose administrée est excrétée dans les urines au cours des 5 premiers jours, ce qui laisse croire que la liaison tissulaire est de longue durée. Après l'injection de 1,5 mg/kg de doxorubicine marquée au tritium, environ 50 % de la dose est récupérée dans les selles en l'espace de 7 jours, mais ce pourcentage n'est que de 20 %

chez les patients qui présentent une atteinte fonctionnelle hépatique. La doxorubicine est métabolisée principalement dans le foie et est convertie en adriamycinol ainsi qu'en plusieurs dérivés aglycones; environ la moitié de la dose de doxorubicine est excrétée dans la bile sous forme inchangée, tandis que 30 % de la dose l'est sous forme conjuguée. On a mesuré l'excrétion biliaire de la doxorubicine chez 1 patient. En 1 semaine, 40 % de la dose administrée a ainsi été récupérée dans la bile sous forme de substance fluorescente.

Les principales substances fluorescentes récupérées dans les urines et la bile étaient la doxorubicine, suivie de l'adriamycinol. Les résultats des études pharmacocinétiques menées chez des sujets atteints de dysfonction hépatique indiquent la présence de taux élevés et persistants de métabolites de la doxorubicine dans le sang ainsi qu'une cytotoxicité clinique excessive. La nécessité de diminuer les doses administrées en présence d'une atteinte fonctionnelle hépatique se fonde sur ces observations.

Ni la doxorubicine ni ses métabolites fluorescents n'ont été détectables dans le liquide céphalorachidien humain prélevé à divers moments après l'administration du médicament à divers patients dont certains étaient atteints de leucémie méningée et porteurs de métastases cérébrales alors qu'on aurait pu s'attendre à ce que la barrière hémato-encéphalique soit altérée dans de tels cas.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë de la doxorubicine chez la souris suisse varie énormément selon la voie d'administration. La dose létale moyenne (DL_{50}) s'établit à 8,5 mg/kg si la doxorubicine est administrée par voie intrapéritonéale, à 21,1 mg/kg par voie intraveineuse et à plus de 750 mg/kg par voie orale.

On a étudié la toxicité chronique de la doxorubicine chez le lapin et le chien. L'administration quotidienne de doxorubicine par voie i.v. à raison de 0,125 mg/kg de poids corporel pendant 3 mois n'a entraîné la mort d'aucun animal, ni d'altération morphologique ou fonctionnelle mesurable chez les animaux de ces deux espèces. L'emploi quotidien de la dose de 0,25 mg/kg a produit quelques lésions chez le lapin, causé des lésions plus graves chez le chien et entraîné la mort de 30 % des animaux de cette espèce. L'administration de 0,5 mg/kg par jour de doxorubicine a causé la mort de 40 % des lapins traités en l'espace de 2 mois et de tous les chiens traités en 10 jours. Parmi les structures touchées, mentionnons la muqueuse gastro-intestinale, les tissus hématopoïétiques et les testicules chez les animaux des 2 espèces, les reins chez le lapin et la peau (alopécie et mélanose) chez le chien.

Tératologie

L'administration par voie i.v. de doxorubicine à des rates gestantes à raison de 0,8 mg/kg par jour pendant l'organogenèse s'est traduite par l'augmentation de la fréquence de résorption fœtale et de malformations des os et des tissus mous chez les fœtus. L'emploi de doses d'au moins 1 mg/kg par jour par voie intrapéritonéale chez les rates gestantes a également causé des malformations des os et des tissus mous chez les fœtus. L'administration par voie i.v. de doxorubicine à des lapines gestantes à des doses de 0,1 mg/kg par jour a nui à l'implantation des ovules fécondés et a entraîné des résorptions fœtales, tandis que celle de doses de 0,6 mg/kg par jour a eu un effet abortif. De plus,

l'emploi chez les lapines de fortes doses uniques de 2 ou 4 mg/kg le 3^e jour de la gestation a empêché l'implantation, l'administration de telles doses le 7^e jour de la gestation a eu des effets embryotoxiques et a eu un effet abortif quand on l'a effectuée les 11^e, 15^e ou 20^e jours de la gestation.

Cancérogénicité

La doxorubicine s'est révélée cancérogène chez le rat. Des adénomes fibreux se sont formés dans les glandes mammaires en 33 semaines, en moyenne, après l'administration du médicament à 6 des 25 rats qui avaient reçu une seule dose de 8 mg/kg par voie i.v. Un adénocarcinome mammaire est apparu chez un autre rat.

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 Deoxribonucleic 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, du 2 au 5 oct. 1973).*
4. Silvestrini, R., et al: Biological Activity of Adriamycin in vitro. *Tumori* 56(3): 137-148, 1970. (résumé it/angl.).
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., et 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. et 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., et 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 (éd.): 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 (éd): 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.(éd): 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. (éd): International Symposium on Adriamycin. New York: Springer-Verlag, pp. 234-235, 1972.
21. Middleman, E., et al: Clinical Trials with Adriamycin. *Cancer* 28;4(2):219-24): 844-850, 1971.
22. Frei, E., III, et al: Clinical Trials of Adriamycin. In, Carter, S.K., et al.(éd): 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. Résumé 8 (Athens du 8 au 14 sept. 1973). Vol. C (Résumé B. VII-3).*
24. O'Bryan, R.M., et al: Phase II Evaluation of Adriamycin in Human Neoplasia. *Cancer* 32;1(8):1973-24.
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):1975-24.
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. (éd): 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., et 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, du 27 au 30 mars 1974), vol. 15, p. 169, 1974 (Résumé 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., et George, S.: Adriamycin and Combination Chemotherapy in Breast Cancer. *Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet.* (Houston, du 27 au 30 mars 1974), Vol. 15, p. 70, 1974 (Résumé 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, du 27 au 30 mars 1974), Vol. 15, p.100, 1975. (Résumé 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, du 27 au 30 mars 1974) Vol. 15, p. (Résumé 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):1974-24.
43. Praga, C.: Co-operative Clinical Study on Adriamycin in Advanced Lung Tumours. In, Carter, S.K., et al (éd): *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):1972-24.
45. Gottlieb, J.A., et Hill, C.S.: Chemotherapy of Thyroid Cancer with Adriamycin. *N. Eng. J. Med.* 290 4):193-197, 1974.
46. Sokal, M. et Harmer, C.L.: Chemotherapy for Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *Clin. Oncol.* 4:3-10. 1978.
47. Moertel, C.C. et 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. *Sang* 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):1980-24.

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):1978-24.
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):1977-24.
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):1975-24.
72. Hortobagyi, B.N., et al: Combination Chemotherapy of Ovarian Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP), Adriamycin (Adr) and Cytosan (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):1978-24.
76. Salmon, S.E. et 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 Cytosan (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. et 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. Obstetr. 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):1979-24.
86. Gralla, R.J., et al: Cisdichlorodiammineplatinum 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., et 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.
96. Butler, T.P., et al: 5-Fluorouracil, Adriamycin and Mitomycin-C (FAM), Chemotherapy for Adenocarcinoma of the Lung. Cancer 43;1183(1188):1979-24.
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., et 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 Histiocytic 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):1980-24.
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-Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin-C) and SMF (Streptozotocin, Mitomycin-C, 5-Fluorouracil) 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 5-Fluorouracil, Adriamycin and Mitomycin C (FAM) Cancer Treat, Rep. 63:2041-2051, 1979.
112. Bunn, P.A., Jr., et al: 5-Fluorouracil, 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):1978-24.
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):1980-24.
120. deTribolet, N., et 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., et 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. et 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. et 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(2):215-225, 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., et Schmidt, L.H.: Adriamycin-induced Myopathies in the Rhesus Monkey with Emphasis on Cardiomyopathy. Sec. Toxicol. 14th Annu. Meet. (Williamsburg, Va, du 9 au 13 mars 1975). Résumés d'articles. p. 81, 1975 (Résumé 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, 4-5 mai 1976). Vol. 17, p. 281, 1976. (Résumé C-180).
137. Jaenke, R.S.: Delayed and Progressive Myocardial Lesions After Adriamycin Administration in the Rabbit. Cancer Res. 36:2958-2966, août. 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, juin 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. Luce, J.K., et al: Prevention of Alopecia by Scalp Cooling of Patients Receiving Adriamycin. *Cancer Chemother. Rep.* 57:108, 1973.
156. Dean, J.C., et al: Prevention of Doxorubicin-induced Hair Loss with Scalp Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 301:1427-1429, 1979.
157. Barlock, A.L., et al: Nursing Management of Adriamycin Extravasation. *Am. J. Nursing* pp.95-96, jan. 1979.
158. Zweig, T.I., et Kabakow, B.: An Apparently Effective Counter-measure for Doxorubicin Extravasation. *JAMA* 239:2116, 1978.

159. Rudolph, R., et al: Skin Ulcers Due to Adriamycin. *Cancer* 38: 1087-1094, sept. 1976.
160. Reilly, J.J., et al: Clinical Course and Management of Accidental Adriamycin Extravasation. *Cancer* 40:2053-2056, 1977.
161. Bowers, D.G. et Lynch, J.B.: Adriamycin Extravasation. *Plastic Reconstruct. Surg.* 61:86-92, 1978.
162. Rudolph, R.: Ulcers of the Hand and Wrist Caused by Doxorubicin Hydrochloride. *Orthoped. Rev.* 7:93-95, 1978.
163. Etcubanas, E., et Wilbur, Jr.: Uncommon Side Effects of Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother. Rep.* 58:757-758, 1974.
164. Donaldson, S.S., et al: Adriamycin Activating a Recall Phenomenon After Radiation Therapy. *Ann. Intern. Med.* 81(3):407-408, 1974.
165. Lenaz, L., et Page, J.A.: Cardiotoxicity of Adriamycin and Related Anthracyclines. *Cancer Treat. Rep.* 3:111-120, 1976.
166. Cortes, E.P., et al: Adriamycin Cardiotoxicity in Adults with Cancer. *Clin. Res.* 21:412, 1973.
167. Von Hoff, D.D., et al: Risk Factors for Doxorubicin-induced Congestive Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 91:710-717, 1979.
168. Praga, C., et al: Adriamycin Cardiotoxicity: A Survey of 1273 Patients. *Cancer Treat. Rep.* 63:827-834, 1979.
169. Rinehart, J. et al: Adriamycin Cardiotoxicity in Man. *Ann. Intern. Med.* 81:475-478, 1974.
170. Burg, J.R., et al: Evaluation of Cardiac Function during Adriamycin Therapy. *J. Surg. Oncol.* 6:519-529, 1974.
171. Hutchinson, R.J., et al: Systolic Time Intervals in Monitoring for Anthracycline Cardiomyopathy in Pediatric Patients. *Cancer Treat. Rep.* 62:907-910, 1978.
172. 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.
173. Bristow, M.: Rational System for Cardiac Monitoring in Patients Receiving Anthracyclines. *Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:356, 1980.
174. Billingham, M.E., et al: Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphologic Changes. *Cancer Treat. Rep.* 62:865-872, 1978.

175. 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.
176. Kraybill, W.G., et al: Regional Intra-Arterial Infusion of Adriamycin in the Treatment of Cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 144:335-338, 1977.
177. Garnick, M.B., et al: A Clinical Pharmacological Evaluation of Hepatic Artery Infusion of Adriamycin. *Cancer Res.* 39:4105-4110, 1979.
178. 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.
179. 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, 12 mai 1979, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.
180. Banks, M.D., et al: Topical Instillation of Doxorubicin Hydrochloride in the Treatment of Recurring Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J. Urol.* 1118:757-760, 1977.
181. Yesair, D.W., et al: Pharmacokinetics and Metabolism of Adriamycin and Daunorubicin. In: Carter, S.K., et al (éd): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag, pp. 117-123, 1972.
182. Di Fronzo, G., et al: Distribution and Metabolism of Adriamycin in Mice. *Eur. J. Clin. Biol. Res.* 16(6):572-576, 1971.
183. Di Fronzo, G., et al: Distribution and Excretion of Adriamycin in Man. *Biomedicine* 19:169-171, 1973.
184. Benjamin, R.S., et al: Pharmacokinetics and Metabolism of Adriamycin in Man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14:592-600, 1973.
185. Bachur, N.R., et al: Human Biliary Metabolites of Adriamycin (A) and Daunorubicin (D). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 14:14, 1973 (Résumé).
186. Benjamin, R.S., et al: Biliary Excretion of Adriamycin (A) in Man. *Clin. Res.* 22:483A, 1974.
187. Bertazzoli, C., et al: Adriamycin: Toxicity Data, *Experientia* 26:389-390, 1970.
188. Bertazzoli, C., et al: Chronic Toxicity of Adriamycin: A New Antineoplastic Antibiotic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:287-301, 1972.
189. Bertazzoli, C., et al: Different Incidence of Breast Carcinomas or Fibroadenomas in Daunorubicin or Adriamycin Treated Rats. *Experientia* 27:1209-1210, 1971.
190. Edsmyr, R., Andersson, L.: Chemotherapy in Bladder Cancer. *Urological Res.* 1978; 6:263-264.

191. 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*. Radiumhemmut Karolinska Hospital, Stockholm: 83-94, sept. 15, 1978.
192. Matsumura, Y., Ozaki, Y., Ohmori, H." Intravesical Instillation Therapy: Proc. First Conf. on Treatment of Urinary Tract Tumours with Adriamycin. Tokyo, 12 mai 1979, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd., 3-10.
193. Schulman, C.C.: Intravesical Chemotherapy for Superficial Bladder Tumours. In Denis, L., Smith, P.H., Pavone-Macaluso, M. (éd.) *Clinical Bladder Cancer: 101-111*, Plenum, New York, 1982.
194. Blinst Italian Co-Operative Group: Intravesical Doxorubicin for Prophylaxis of Superficial Bladder Tumours. *Cancer: 54:756-761*, 1984.
195. 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.
196. 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.
197. Garnick, M., Schade, D., Israël, M., et al: Intravesical Adriamycin for Prophylaxis in the Management of Recurrent Superficial Bladder Cancer. *J. Urol.: 53:585-587*, 1983.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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*.

203. 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.
204. Legha, S., Benjamin, R., Mackay, B., et al: Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Infusion. *Ann. Intern. Med.* 96(2): 133-139, Fév. 1982.
205. 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.
206. Garnick, M., Weiss, G., Steele, G., et al: Clinical Evaluation of Long-Term, Continuous-Infusion Doxorubicin. *Cancer Treat. Rep.* 67(2): 1-10, 1983.
207. 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, mars 1982.
208. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1321-1327.
209. Wang SQ. Electrocardiogram analysis of Adriamycin cardiotoxicity in 160 cases. *Chin J Oncol* 1991;13:71-73.
210. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J. Nucl. Cardiol.* 2000; 7: 53-62.
211. 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.
212. Lebwohl DE, Canetta R. New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (Suppl. 6): 139-46.
213. 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).
214. 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.
215. Mazué G, Williams GM, Iatropoulos MJ, et al. Anthracyclines: Review of genotoxicity and carcinogenicity studies. *Int J Oncol* 1996;8:525-536.
216. Mazué G, Iatropoulos M, Imondi A, et al. Anthracyclines: A review of general and special toxicity studies. *Int J Oncol* 1995;7:713-726.
217. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GNB. Pregnancy and offspring after adjuvant

- chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-50.
218. 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.
 219. Da Cunha MF, Meistrich ML, Ried HL, et al. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. *J Urol* 1983;130(5):927-930.
 220. 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.
 221. Bertazzoli C, Rallo F. Adriamycin - Effect on fertility and reproduction in female rats treated intravenously. *Farmitalia Carlo Erba*; 1977 Jun. Report No. DOXO/445i.
 222. Bertazzoli C. Adriamycin - Teratological study in rats (intravenous administration). *Farmitalia Carlo Erba*; 1977 sept. Report No. DOXO/446i.
 223. 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.
 224. 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.
 225. 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.
 226. Bertazzoli C. Adriamycin? Teratological study in rabbits (i.v. administration). *Farmitalia Carlo Erba*; 1977 sept: Report No. DOXO/447i.
 227. 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.
 228. Galassi A, Hubbard SM, Alexander HR, Steinhaus E. Chemotherapy administration: practical guidelines. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd Edition, eds. Chabner BA et Longo DL. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. pp. 529-51, 1996.
 229. AHFS Drug Information. Antineoplastic agents - doxorubicin hydrochloride. 2000, pp 913.
 230. Dorr RT, Alberts DS. Pharmacology of doxorubicin. In *Current Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*. ed SE Jones, 1982.
 231. Bonadonna G. Present Role of Doxorubicin (Adriamycin) in the treatment of neoplastic disease. *Clin Trials J* 1987;24(1), 3-10

232. 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.
233. 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.
234. Shan K, Lincoff MA, Young, JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann of Inter Med* 1996; 125(1): 47-58.
235. 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.
236. 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.
237. Silber JH, Jakacki RI, Larse RL, et al: Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:477-79.
238. 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.
239. 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.
240. Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Annals of Oncology* 2006; 17:866-73.
241. Richly H, Schultheis B, Adamietz IA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase I extension trial. *European Journal of Cancer* 2009; 45:579-87.
242. Adriamycin® PFS Product Monograph, Control No174734, Pfizer Canada Inc., 22 août 2014.
243. Doxorubicin Hydrochloride for Injection USP Product Monograph, Control No178942, Hospira Healthcare Corporation, 28 octobre 2014

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE POUR INJECTION USP

Cette notice est la Partie III d'une « Monographie du produit » en trois parties publiée lorsque la vente du chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP a été autorisée au Canada; elle est destinée spécifiquement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout sur le chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi ce médicament est-il utilisé :

Le chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, 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 pour Injection USP, est administré directement dans la vessie.

Ce que fait ce médicament :

Le chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, est un agent de chimiothérapie souvent utilisé en association avec d'autres médicaments pour détruire les cellules cancéreuses. La plupart des agents de chimiothérapie (dont le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP) agissent en détruisant les cellules à division rapide, comme les cellules cancéreuses. Cette action peut aussi altérer les cellules normales.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Pour administration par voie intraveineuse :

- une allergie au Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, ou à tout composant du médicament ou de son contenant;
- une allergie à d'autres anthracyclines ou anthracènediones comme le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C;
- une diminution persistante du compte de globules sanguins (dépression médullaire);
- une maladie grave du foie;
- une maladie grave du cœur;
- une crise cardiaque récente;
- une arythmie grave (rythme cardiaque irrégulier);
- des antécédents de maladie cardiaque grave;
- un traitement antérieur avec les doses cumulées maximales de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines et anthracènediones. Une accumulation de doses d'anthracycline peut être dangereuse pour votre cœur.

Pour administration par voie intravésicale :

- la présence de sang dans l'urine;
- des infections des voies urinaires;
- une inflammation de la vessie.

Ingrédient actif :

Chlorhydrate de doxorubicine.

Ingrédients non médicamenteux importants :

Lactose

Présentation :

Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP est offert en ampoules à usage unique contenant 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine et conditionnées en boîtes de 1 ampoule.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si l'on vous prescrit le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, le médicament ne vous sera administré que par des médecins ou infirmières expérimentés dans l'administration de traitements de chimiothérapie.

Si vous suivez un traitement par le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, vous êtes exposé aux risques suivants :

- Des dommages au muscle cardiaque appelés insuffisance cardiaque. Il s'agit d'une diminution de la capacité du muscle cardiaque à pomper correctement. Cela peut provoquer un essoufflement, une enflure des jambes, un rythme cardiaque irrégulier et une mort subite. Le risque d'insuffisance cardiaque augmente avec la dose. L'insuffisance cardiaque peut apparaître pendant le traitement ou plusieurs années après celui-ci.
- Risque de nouveaux cancers. Vous avez un plus grand risque de développer certains cancers du sang. Ces cancers s'appellent la leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire et le syndrome myélodysplasique (SMD). Ils peuvent survenir de 1 à 3 ans après un traitement par le chlorhydrate de doxorubicine. Ils sont plus fréquents chez les patients qui reçoivent le médicament à de fortes doses ou avec d'autres traitements anticancéreux. Ce risque s'applique également aux enfants.
- Lésions des tissus. Le chlorhydrate de doxorubicine causera des dommages s'il s'écoule à l'extérieur de votre veine sous votre peau.

- Lésions des tissus. Le chlorhydrate de doxorubicine causera des dommages s'il s'écoule à l'extérieur de votre veine sous votre peau. Baisse du nombre de globules sanguins. Le chlorhydrate de doxorubicine peut provoquer une baisse importante du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang. Cela signifie que vous pourriez avoir des bleus ou saigner plus facilement, vous retrouver en état de choc ou avoir besoin de transfusions de sang. Vous pourriez aussi faire de la fièvre ou contracter une infection grave et devoir être hospitalisé. Une baisse du nombre de globules sanguins peut entraîner la mort. Votre médecin vérifiera le nombre de globules dans votre sang pendant et après le traitement. Communiquez sans tarder avec votre médecin en cas d'hémorragie grave, de fièvre ou de frissons accompagnés de tremblements.
- Risque de troubles du foie. Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Vous ne devez pas prendre le chlorhydrate de doxorubicine si vous souffrez d'une grave maladie du foie.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'employer le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, si :

- vous avez une faible numération globulaire (nombre peu élevé de globules sanguins);
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez une maladie du cœur, avez récemment subi une crise cardiaque ou si votre rythme cardiaque est irrégulier;
- vous prenez d'autres médicaments (y compris des bloqueurs des canaux calcium) ou si vous avez déjà été traité par le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP ou d'autres médicaments anticancéreux;

- vous êtes enceinte, allaitez ou prévoyez devenir enceinte.

Comme le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut avoir des effets néfastes sur le fœtus, il faut informer les femmes qu'elles doivent éviter de devenir enceintes. Elles doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

Comme le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut porter atteinte à la fertilité et causer des lésions aux chromosomes présents dans le sperme, les hommes traités par le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les traitements de chimiothérapie qui combinent d'autres agents ayant une action similaire peuvent avoir des effets toxiques additifs, qui touchent particulièrement la moelle osseuse, le sang, l'appareil digestif et le cœur.

Il faut éviter l'administration de vaccins vivants à des patients dont le système immunitaire est affaibli, y compris ceux qui reçoivent une chimiothérapie cytotoxique.

La littérature médicale fait état d'interactions médicamenteuses entre le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP et les médicaments suivants :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP est-il administré?

Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut vous être administré dans une veine du bras (par voie « intraveineuse » ou « 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 échelonnées sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, le médecin peut installer un cathéter (petit 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 sont alors injectés dans le cathéter ou le dispositif d'accès veineux plutôt que directement dans une veine.

En fonction de votre maladie, vous pouvez également recevoir le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP par instillation dans votre vessie à l'aide d'une sonde insérée dans les voies urinaires naturelles.

Combien de temps dure un traitement par le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP?

L'injection de Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP prend généralement de 3 à 10 minutes. Cependant, d'autres médicaments sont souvent administrés avant ou après l'injection du chlorhydrate de doxorubicine pour injection, USP, sorte que le traitement complet peut durer une heure ou davantage.

Si le **Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP** est administré par instillation dans la vessie, la solution doit généralement y rester pendant 1 à 2 heures avant que le patient puisse uriner.

Combien de temps devrai-je recevoir ce traitement?

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

La chimiothérapie est généralement administrée par cycles qui comprennent des périodes de repos entre les traitements. Les périodes de repos permettent au corps de fabriquer de nouvelles cellules saines et de

repandre des forces avant le traitement suivant. Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP est habituellement administré par cycles de 21 ou de 28 jours. Par exemple, une dose de Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut être administrée toutes les 3 ou 4 semaines (le 1^{er} jour du cycle).

Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut aussi être instillé dans la vessie 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis tous les mois par la suite. Votre cycle de traitement dépendra de votre maladie et des autres médicaments de chimiothérapie que vous recevez.

Pourrai-je travailler?

Certaines personnes travaillent à temps plein, alors que d'autres ont un horaire à temps partiel ou sont en congé de maladie jusqu'à la fin du traitement de chimiothérapie. Cela dépend de l'emploi que vous occupez et des effets secondaires que vous ressentez.

Puis-je tomber enceinte ou allaiter un bébé?

Non. Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut être dangereux pour un enfant à naître. S'il existe le moindre risque que vous tombiez enceinte, discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives à utiliser pendant votre traitement par Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP. Prévenez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement. Si vous allaitez, vous devez cesser avant de commencer le traitement par le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP. Demandez au pédiatre de vous recommander un lait maternisé qui convient à votre bébé.

Les hommes doivent-ils prendre des précautions particulières lorsqu'ils prennent le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP?

Les hommes qui suivent un traitement par la Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP doivent employer des méthodes contraceptives efficaces.

Que se passe-t-il après le traitement?

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

Surdosage :

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP, communiquez immédiatement avec un médecin, une infirmière ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué un traitement, communiquez avec votre médecin sans tarder pour planifier le prochain traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut entraîner des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- la perte de cheveux, qui est temporaire; les cheveux commencent généralement à repousser dans les 2 ou 3 mois après la fin des traitements;
- un risque d'infection plus élevé, à cause de la baisse du nombre de globules blancs. Les signes d'infection incluent : 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 du site d'un cathéter, sensation de brûlure en urinant; démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles;
- des nausées et vomissements;
- de la fatigue, ou une sensation de fatigue;
- des lésions dans la bouche;
- une coloration rouge de l'urine pendant 1 ou 2 jours après l'administration pendant le traitement actif.

Les effets indésirables plus rares sont :

- des événements indésirables graves comme des dommages aux tissus locaux peuvent survenir lors de l'injection du chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, si le médicament s'échappe de votre veine et s'infiltre dans les tissus avoisinants.
- des lésions du muscle cardiaque, qui peuvent causer des symptômes tels que l'essoufflement, le gonflement des chevilles et la rétention d'eau. Si vous présentez de tels symptômes, appelez immédiatement votre médecin. Il existe des médicaments pour traiter cet effet indésirable.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

Le Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet		Contactez votre médecin ou pharmacien	
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas
Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • anorexie • diarrhée • infection • hémorragie • rythme cardiaque irrégulier, douleur thoracique, enflure des chevilles • essoufflement/troubles cardiaques • douleur au site de l'injection • éruption cutanée/démangeaison / rougeur, allergie cutanée 	√	√ √ √ √ √ √
Peu fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt des règles • allergie/anaphylaxie • caillot de sang • inflammation du tube digestif, saignements digestifs (selles ou vomissements) 		√ √ √ √

	sanguinolente s), décoloration de la muqueuse buccale • déshydratation • bouffées de chaleur • choc • altération de la peau et des ongles, fourmillements, urticaire		√ √ √ √
--	---	--	------------------

Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables. En cas d'effet inattendu pendant la prise du Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Les ampoules de **Chlorhydrate de Doxorubicine pour Injection USP** doit être conservé à des températures allant de 15 à 25 °C, à l'abri de lumière.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATION

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de santé en communiquant avec le commanditaire, PANDA Pharmaceuticals, au 1-647-202-4536 (information sur le médicament).

Cette notice a été préparée par :
PANDA Pharmaceuticals Caledon, Ontario
L7E 1K1

Dernière révision : 11 août 2017