

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE INJECTABLE

2 mg/mL

Norme reconnue

Antinéoplasique

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

Date de révision :
6 octobre 2017

Numéro de contrôle : 209065

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION	21
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

Pr CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE INJECTABLE

2 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ATTENTION

CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN CONNAISSANT BIEN L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASIQUES (*VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). IL FAUT EFFECTUER LA NUMÉRATION GLOBULAIRE ET LE DOSAGE DES ENZYMES HÉPATIQUES RÉGULIÈREMENT PENDANT LE TRAITEMENT. DES MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ CARDIAQUE IRRÉVERSIBLE PEUVENT SE PRODUIRE SI LA DOSE CUMULÉE APPROCHE LES 1000 mg/m². LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE CHEZ TOUT PATIENT AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU UNE ANTHRACÈNE, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU SI LES DOSES CUMULÉES D'ÉPIRUBICINE ADMINISTRÉES ANTÉRIEUREMENT ÉTAIENT SUPÉRIEURES À 650 mg/m².

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

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Intraveineuse	Solution stérile injectable dosée à 2 mg/mL	Sans objet <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut également être employé dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez la femme en préménopause ou en périménopause.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN CONNAISSANT BIEN L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASIQUES (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). IL FAUT EFFECTUER LA NUMÉRATION GLOBULAIRE ET LE DOSAGE DES ENZYMES HÉPATIQUES RÉGULIÈREMENT PENDANT LE TRAITEMENT. DES MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ CARDIAQUE IRRÉVERSIBLES PEUVENT SE PRODUIRE SI LA DOSE CUMULÉE APPROCHE LES 1000 mg/m². LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE CHEZ TOUT PATIENT AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU UNE ANTHRACÈNE, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU SI LES DOSES CUMULÉES D'ÉPIRUBICINE ADMINISTRÉES ANTÉRIEUREMENT ÉTAIENT SUPÉRIEURES À 650 mg/m².
- DES CAS DE LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOBLASTIQUE (LAM) SECONDAIRE, PRÉCÉDÉE OU NON D'UNE PHASE PRÉLEUCÉMIQUE (SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE [SMD]), ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES SUJETS TRAITÉS PAR DES SCHÉMAS CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE. LE RISQUE CUMULÉ DE LAM OU DE SMD LIÉS AU TRAITEMENT A ÉTÉ ÉVALUÉ À 0,27 % À 3 ANS, À 0,46 % À 5 ANS ET À 0,55 % À 8 ANS CHEZ 7110 PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT ADJUVANT CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE.
- GRAVE NÉCROSE TISSULAIRE LOCALISÉE POUVANT SURVENIR EN CAS D'EXTRAVASATION DU PRODUIT PENDANT LA PERFUSION.
- TOXICITÉ MYOCARDIQUE SE MANIFESTANT, DANS SA FORME LA PLUS GRAVE, PAR UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE POTENTIELLEMENT MORTELLE.
- DÉPRESSION MÉDULLAIRE PROFONDE

Fonction cardiaque

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

Toxicité aiguë

Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité de l'épirubicine sont surtout la tachycardie sinusale ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), comme des altérations non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Des tachyarythmies, y compris des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie, ainsi qu'un bloc auriculoventriculaire et un bloc de branche ont également été signalés. Ces effets ne permettent

habituellement pas de prédire la survenue subséquente de manifestations de toxicité tardive, sont rarement graves sur le plan clinique et ne sont généralement pas une cause d'abandon du traitement.

Toxicité tardive

Les manifestations de cardiotoxicité tardive surviennent habituellement vers la fin du traitement ou en l'espace de 2 à 3 mois au terme de celui-ci, mais on a également fait état d'effets tardifs observés de plusieurs mois à quelques années après le traitement. La cardiomyopathie tardive se manifeste par la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque 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. L'insuffisance cardiaque menaçant le pronostic vital est la forme la plus grave de cardiomyopathie liée à l'emploi des anthracyclines et constitue la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce type de médicament.

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

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

Étant donné le risque de cardiomyopathie, la dose d'épirubicine cumulée ne doit généralement pas dépasser les 900 à 1000 mg/m². Les facteurs de risque de cardiotoxicité incluent les maladies cardiovasculaires évolutives ou latentes, les antécédents de radiothérapie ou la radiothérapie concomitante de la région médiastinale ou péricardique, les antécédents de traitement par d'autres anthracyclines ou des 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 d'épirubicine – 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, en particulier des agents dotés d'une longue demi-vie (p. ex., le trastuzumab), peuvent également être exposés à un risque plus élevé de cardiotoxicité. La demi-vie rapportée du trastuzumab est d'environ 28 à 38 jours; cet agent peut demeurer dans le sang jusqu'à 27 semaines. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer des

anthracyclines moins de 27 semaines après un traitement par le trastuzumab. Autrement, on recommande de surveiller attentivement la fonction cardiaque.

La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement attentive si la dose cumulée est élevée ou en présence de facteurs de risque. Bien que les manifestations de cardiotoxicité puissent se produire à des doses cumulées moins élevées en présence comme en l'absence de facteurs de risque cardiaque, leur survenue est plus probable après l'administration de faibles doses cumulées quand le patient présente de tels facteurs de risque.

Les données actuelles semblent indiquer que les médicaments de la classe des anthracyclines et des anthracènes ont un pouvoir cardiotoxique cumulatif. Par conséquent, le risque d'effet cardiotoxique après l'administration d'une faible dose totale de Chlorhydrate d'épirubicine injectable est plus élevé chez le patient ayant déjà reçu d'autres anthracyclines ou des anthracènes que chez celui n'en ayant jamais reçus. Il faut donc surveiller étroitement l'état d'un tel patient. L'établissement de la dose totale de Chlorhydrate d'épirubicine injectable administrée au patient doit tenir compte de l'emploi antérieur ou concomitant de composés apparentés (doxorubicine ou daunorubicine et dérivés des anthracènes) et/ou des antécédents de radiothérapie visant le médiastin.

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

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

Hématotoxicité

Une surveillance étroite de la fonction hématologique s'impose compte tenu du risque de dépression médullaire visant surtout les leucocytes. Il faut effectuer un bilan hématologique,

comprenant une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par l'épirubicine.

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

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

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

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

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 l'épirubicine, peut entraîner une infection grave, voire mortelle. Ces vaccins sont à proscrire chez les patients sous épirubicine. Les vaccins à virus inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas.

Fonction hépatique

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

Fonction rénale

Il convient de mesurer le taux sérique de créatinine avant et pendant l'administration d'épirubicine. Le réglage de la posologie est nécessaire en présence d'une créatininémie > 5 mg/dL (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Leucémie secondaire

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

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

Suivant cette analyse des plus récentes, le risque cumulé de LAM ou de SMD était de 0,27 % à 3 ans (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,14 à 0,40 %), de 0,46 % à 5 ans (IC à 95 % de 0,28 à 0,65 %) et de 0,55 % à 8 ans (IC à 95 % de 0,33 à 0,78 %) chez les 7110 patientes qui avaient reçu de l'épirubicine. La fréquence de LAM ou de SMD augmentait avec la dose d'épirubicine administrée à chaque cycle et la dose cumulée. Ainsi, pendant l'essai MA.5, cette fréquence s'établissait à 1,1 % au bout de 5 ans chez les sujets qui avaient reçu des doses élevées d'épirubicine (120 mg/m^2), et aucun cas supplémentaire n'a été observé durant les 5 années suivantes (années 6 à 10 du suivi de 10 ans).

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

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

Généralités

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

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

Comme pour les autres agents cytotoxiques, on a signalé des cas de thrombophlébite et d'accidents thromboemboliques, y compris d'embolie pulmonaire (parfois mortelle), consécutifs à l'emploi d'épirubicine.

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

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

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

Femmes enceintes

Aucune donnée probante ne permet de conclure que l'emploi d'épirubicine a des effets défavorables sur la fertilité chez l'être humain ou des effets tératogènes. Toutefois, Chlorhydrate d'épirubicine injectable administré à fortes doses est embryotoxique et tératogène chez la rate, et embryotoxique et abortif chez la lapine. Aucune étude n'a porté sur l'emploi de cet agent chez la femme enceinte. Il faut donc conseiller à toute femme en âge de procréer d'éviter de devenir enceinte au cours du traitement. Les femmes traitées par Chlorhydrate d'épirubicine injectable doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le premier traitement par Chlorhydrate d'épirubicine injectable exige la mise en observation du patient et une surveillance biologique exhaustive. À l'instar de celui des autres agents cytotoxiques, l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut causer une hyperuricémie consécutive à la lyse rapide des cellules cancéreuses. Le médecin doit surveiller la biochimie du sang et le taux d'acide urique sanguin du patient, et être prêt à prendre les mesures d'appoint qui s'imposent pour corriger l'hyperuricémie. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et

l'emploi d'allopurinol en vue de prévenir l'hyperuricémie peuvent réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

Chlorhydrate d'épirubicine injectable n'est pas un antimicrobien.

Renseignements destinés au patient

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Peau et annexes cutanées : Une alopecie réversible, partielle ou totale, touche la plupart des patients. L'alopecie et, chez l'homme, l'arrêt de la croissance de la barbe sont habituellement réversibles. La recrudescence d'un effet cutané associé à une radiothérapie antérieure est possible pendant l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine injectable. Les effets toxiques locaux, les éruptions cutanées, les démangeaisons et les altérations cutanées sont également possibles.

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

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

ou de thrombophlébite au point d'injection (*voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION*).

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

Leucémie secondaire : *voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*.

Organisme entier : Des cas de phlébite, de thromboembolie, de sepsis/septicémie, de choc septique, de fièvre et d'asthénie ou des malaises ont été rapportés après l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine injectable.

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

Système endocrinien : aménorrhée et bouffées vasomotrices.

Système cardiovasculaire : chute asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque, tachycardie ventriculaire, bradycardie, bloc auriculoventriculaire et bloc de branche.

Fonction visuelle : conjonctivite et kératite.

Autres : infection, pneumonie, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie aiguë myéloblastique, hyperuricémie.

Réactions indésirables lors du traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Deux études portant sur des schémas thérapeutiques d'association incluant l'épirubicine (études MA.5 et GFEA-05 [FASG-05]; *voir ESSAIS CLINIQUES, Essais portant sur le cancer du sein au stade précoce*) ont permis d'obtenir des données intégrées sur l'innocuité du traitement en présence de cancer du sein au stade précoce. Sur les 1260 participantes de ces études, 620 ont reçu un schéma associant de fortes doses d'épirubicine (FEC-100 et CEF-120), 280, celui qui associait de plus faibles doses de cet agent (FEC-50) et 360 ont reçu l'association CMF. Aucun antiémétique à action spécifique sur la sérotonine ni facteur de croissance hématopoïétique n'a été utilisé pendant ces études. Les réactions indésirables aiguës pertinentes sur le plan clinique sont résumées au tableau 1.

Tableau 1.
Réactions indésirables aiguës pertinentes sur le plan clinique,
observées en présence de cancer du sein au stade précoce

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

FEC et CEF = associations cyclophosphamide + épirubicine + fluorouracile

CMF = cyclophosphamide + méthotrexate + fluorouracile

n.d. = non disponible

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

Effets indésirables tardifs

Le tableau 2 expose la fréquence des réactions indésirables tardives observées chez les participantes aux études MA.5 et GFEA-05 (FASG-05).

Tableau 2
Réactions indésirables tardives observées chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce (données du suivi de 5 ans)*

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

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

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

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

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables mentionnés ci-après sont tirés de rapports spontanés, d'études de cas publiées dans la littérature et de comptes rendus d'essais cliniques. Les critères d'inclusion de ces effets indésirables reposent sur leur degré de gravité. Comme ces réactions ont été signalées volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut estimer leur fréquence avec précision ni déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde

Infections et infestations : sepsis/choc septique, pneumonie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie

Troubles vasculaires : hémorragie, embolie artérielle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle, embolie pulmonaire

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

Peau : rougeur du visage et du cou, hyperpigmentation de la peau et des ongles, photosensibilité, hypersensibilité des régions irradiées (recrudescence des réactions radiques)

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

Système vasculaire : phlébite, thrombophlébite

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Consulter la rubrique DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

POSOLOGIE

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

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

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

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

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

CANCER DU SEIN

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

L'épirubicine a été associée à divers agents chimiothérapeutiques dans le traitement du cancer du sein. Le traitement adjuvant recommandé en cas de cancer du sein au stade précoce devrait

associer le cyclophosphamide, l'épirubicine et le 5-fluorouracile (CEF-120), administrés de façon cyclique toutes les 4 semaines, à 6 reprises, de la manière suivante :

- cyclophosphamide : 75 mg/m² par voie orale, des jours 1 à 14;
- épirubicine : 60 mg/m² par voie intraveineuse, les jours 1 et 8;
- 5-fluorouracile : 500 mg/m² par voie intraveineuse, les jours 1 et 8.

Cancer du sein métastatique

Monothérapie : Employé seul en présence de cancer du sein métastatique touchant l'adulte, Chlorhydrate d'épirubicine injectable est le plus souvent administré à raison de 75 à 90 mg/m² à intervalles de 21 jours. La dose unique recommandée peut être répartie sur 2 jours consécutifs. Par ailleurs, l'administration de doses de 12,5 à 25 mg/m², 1 fois par semaine, entraîne moins d'effets toxiques graves que celle de doses plus élevées à intervalles de 3 semaines.

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

CANCER DU POU MON À PETITES CELLULES

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

Traitement d'association : L'épirubicine a été diversement associée à d'autres agents antinéoplasiques à des doses allant de 50 à 90 mg/m². Les associations suivantes se sont révélées efficaces : épirubicine associée au cisplatine ou à l'ifosfamide; association épirubicine-cyclophosphamide-vincristine (CEV); association épirubicine-cyclophosphamide-étoposide (CEVP-16) et association épirubicine-cisplatine-étoposide.

CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES

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

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

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Monothérapie : Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut être administré seul à raison de 75 à 90 mg/m², à intervalles de 21 jours.

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

MALADIE DE HODGKIN

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

CANCER DE L'OVAIRE

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

Traitement d'association : Chez les patientes ayant déjà reçu un traitement, l'épirubicine peut être employée en association, à raison de 50 à 90 mg/m² administrés à intervalles de 3 ou 4 semaines. L'épirubicine peut être associée au cisplatine et au cyclophosphamide, à raison de 50 à 90 mg/m² administrés à intervalles de 3 ou 4 semaines, dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire.

CANCER DE L'ESTOMAC

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

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

ADMINISTRATION

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

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

Il est recommandé d'injecter Chlorhydrate d'épirubicine injectable lentement dans une tubulure où coule librement une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP.

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

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

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

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

SURDOSAGE

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

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

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

Essais portant sur le cancer du sein au stade précoce

Dans le cadre de 2 études multicentriques, sans insu et avec répartition aléatoire, on a évalué l'emploi de 100 à 120 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile dans le traitement adjuvant du cancer du sein caractérisé par l'atteinte des ganglions axillaires et l'absence de métastases à distance (*voir ESSAIS CLINIQUES pour obtenir la description complète de ces études et le sommaire des résultats; voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES*).

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

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

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

atteints, alors qu'elle était de 52 % et de 39 % chez celles dont au moins 4 ganglions étaient atteints.

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

Les résultats globaux relatifs à l'efficacité sont résumés au tableau 4 (*voir ESSAIS CLINIQUES*). Dans le cadre de l'étude MA.5, la durée médiane du suivi a été de 8,8 ans (extrêmes : 0,2 et 12,1 ans) et de 8,7 ans (extrêmes : 0,7 et 12,1 ans) dans les groupes de traitement CEF et CMF, respectivement. Pendant l'étude MA.5, le schéma CEF-120 s'est révélé supérieur au schéma CMF au chapitre de la SSR, tant sur 5 ans que sur 10 ans de suivi. La réduction globale du risque de récurrence a été de 24 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. Le schéma CEF-120 contenant de l'épirubicine s'est également traduit par une meilleure SG sur 5 et 10 ans de suivi que le schéma CMF. La réduction globale du risque relatif de mortalité était de 29 % sur 5 ans et de 18 % sur 10 ans.

Pharmacocinétique

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

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

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

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

Chlorhydrate d'épirubicine injectable doit être réfrigéré (à une température comprise entre 2 et 8 °C), à l'abri de la lumière, et conservé dans son emballage d'origine jusqu'au moment de l'emploi. Ne pas congeler.

Les fioles de Chlorhydrate d'épirubicine injectable sont destinées à un usage unique. Jeter toute portion de solution inutilisée.

Le contenu des fioles grand format pour pharmacies doit être administré dans les 8 heures **suivant la perforation du bouchon**. Jeter toute portion inutilisée. Le contenu des seringues remplies à même une fiole grand format pour pharmacies doit être administré dans les 24 heures **suivant la perforation du bouchon**, si les seringues sont conservées à la température ambiante, ou de 48 heures, si elles sont réfrigérées.

Chlorhydrate d'épirubicine injectable est offert en fiole ONCO-TAIN^{MC} (fiole de verre transparent pourvue d'une gaine de plastique polytéréphtalate d'éthylène transparente) destinée à protéger du bris. Il est recommandé de conserver la fiole dans son carton d'origine jusqu'à l'emploi. Il faut examiner les fioles de Chlorhydrate d'épirubicine injectable afin de déceler tout signe de bris ou de fuite. S'il y a des signes de bris ou de fuite, il ne faut pas retirer l'emballage. Incinérer le produit dans son emballage non ouvert.

Produits parentéraux

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou encore en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur. Mettre au rebut toute portion inutilisée.

Incompatibilité

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

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparation et manipulation

1. Le personnel doit avoir reçu la formation nécessaire quant aux techniques de reconstitution et de manipulation du produit. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce produit.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être réalisée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II), et le plan de travail doit être recouvert de papier absorbant jetable, doublé de plastique.
3. Le personnel qui prépare la solution d'épirubicine doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. En cas de contact entre la solution d'épirubicine et la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la

région touchée à l'eau et au savon ou au bicarbonate de soude. Ne pas frotter la peau avec une brosse et toujours se laver les mains après avoir retiré les gants.

4. Si le produit entre en contact avec les yeux, tenir ouverte la paupière de l'œil touché et rincer copieusement à l'eau claire pendant au moins 15 minutes, puis consulter immédiatement un médecin.
5. Le personnel régulièrement amené à préparer et à manipuler des antinéoplasiques devrait se prêter à des examens hématologiques réguliers.
6. Instructions relatives à l'emploi des fioles grand format pour pharmacies

L'usage des fioles grand format pour pharmacies doit être réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu d'admixtion de produits pour administration intraveineuse. La fiole grand format pour pharmacies ne doit être perforée qu'une seule fois, mais peut servir à l'administration de plusieurs doses par voie intraveineuse seulement.

La perforation doit être réalisée au moyen d'un dispositif stérile tel que la trousse de transfert stérile Econ-O-Set[®] Sterile Transfer System¹. L'emploi répété d'une seringue pourvue d'une aiguille est déconseillé à cause du risque de fuite et de contamination microbienne ou particulaire.

Essuyer le bouchon de la fiole avec un tampon imbibé de solution antiseptique. En suivant minutieusement le mode d'emploi du fabricant, introduire le dispositif de transfert dans la fiole. Aspirer le contenu de la fiole dans les seringues en respectant les règles de l'asepsie. Jeter tout reste de solution dans les 8 heures suivant la perforation de la fiole.

Mise au rebut

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

¹ Distributé au Canada par International medication Systems, Ltd.

Aiguilles, seringues, équipement jetable et 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 et contamination

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chlorhydrate d'épirubicine injectable est offert sous forme de solution stérile rouge vif, dans des fioles de verre ONCO-TAIN^{MC} à usage unique en formats de 10 mg/5 mL, 50 mg/25 mL, 100 mg/50 mL et 200 mg/100 mL. Un millilitre de Chlorhydrate d'épirubicine injectable contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine.

- Les fioles de 5 mL sont emballées et distribuées dans des boîtes contenant 1 fiole.
- Les fioles de 25 mL sont emballées et distribuées dans des boîtes contenant 1 fiole.
- Les fioles de 50 mL sont emballées et distribuées dans des boîtes contenant 1 fiole.
- Les fioles grand format pour pharmacies de 100 mL sont emballées et distribuées dans des boîtes contenant 1 fiole.

REMARQUE

L'EMPLOI DES FIOLES GRAND FORMAT POUR PHARMACIES EST RÉSERVÉ AUX HÔPITAUX AYANT UN PROGRAMME RECONNU D'ADMIXTION DE PRODUITS POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE. LA FIOLE GRAND FORMAT POUR PHARMACIES NE DOIT ÊTRE PERFORÉE QU'UNE SEULE FOIS, MAIS PEUT SERVIR À L'ADMINISTRATION DE PLUSIEURS DOSES PAR VOIE INTRAVEINEUSE SEULEMENT.

La perforation doit être réalisée au moyen d'un dispositif de transfert ou d'administration stérile et approprié. L'emploi répété d'une seringue pourvue d'une aiguille est déconseillé à cause du risque de fuite et de contamination microbienne ou particulaire.

Dans une aire de travail appropriée telle qu'une hotte à flux laminaire, essuyer le bouchon de la fiole avec un tampon imbibé de solution antiseptique. Introduire le dispositif de transfert dans la fiole. Aspirer le contenu de la fiole dans des seringues stériles en respectant minutieusement les règles de l'asepsie. En raison du risque de contamination microbienne, distribuer le contenu de la fiole grand format pour pharmacies dans les 8 heures suivant la perforation du bouchon. Jeter tout reste de solution. Le contenu des seringues remplies à même la fiole grand format pour

pharmacies doit être administré dans les 24 heures suivant la perforation du bouchon, si les seringues sont conservées à la température ambiante, ou dans les 48 heures, si elles sont réfrigérées.

Composition

Un millilitre de Chlorhydrate d'épirubicine injectable contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine, 9 mg de chlorure de sodium et de l'eau stérile pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique peut être utilisé pour l'ajustement du pH à une valeur allant de 2,5 à 4,0.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

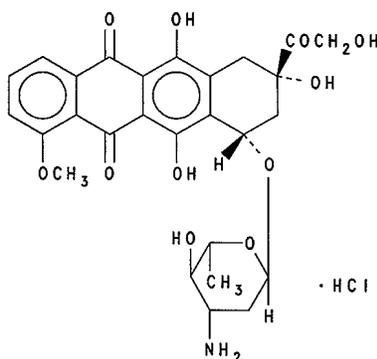
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate d'épirubicine (USAN)

Dénomination chimique : chlorhydrate de (8*S-cis*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-arabino-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-5,12-naphtacènedione

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'épirubicine est une poudre rouge orangé. Il est soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et insoluble dans l'acétone. Le pH de la solution aqueuse de chlorhydrate d'épirubicine à 0,5 % poids/volume va de 4 à 5,5.

ESSAIS CLINIQUES

Essais portant sur le cancer du sein au stade précoce (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**)

Dans le cadre de 2 études multicentriques, sans insu et avec répartition aléatoire, on a évalué l'emploi de 100 à 120 mg/m² de Chlorhydrate d'épirubicine injectable en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile dans le traitement adjuvant du cancer du sein chez 1281 femmes présentant les caractéristiques suivantes :

- atteinte des ganglions lymphatiques axillaires;
- absence de métastase à distance (stade II ou III); et

- absence de tumeur T4.

L'étude MA.5 visait à comparer l'emploi de 120 mg/m² d'épirubicine par cycle, en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile (schéma CEF-120), avec un schéma CMF (méthotrexate) chez des femmes en préménopause ou en péri-ménopause, dont au moins un ganglion axillaire était envahi.

L'étude GFEA-05 (FASG-05) portait sur l'emploi de 100 ou 50 mg/m² d'épirubicine par cycle, en association avec du fluorouracile et du cyclophosphamide (schémas FEC-100 et FEC-50) chez des femmes en préménopause ou ménopausées. Au nombre des critères d'admissibilité, citons la présence de 4 ganglions atteints ou, si seulement 1 à 3 ganglions étaient atteints, l'absence de récepteurs des estrogènes et de la progestérone et la présence d'une tumeur de grade histologique 2 ou 3.

Le tableau 3 expose les schémas de traitement reçus par les patientes.

Tableau 3. Schémas de traitement administrés pendant les études de phase III portant sur le cancer du sein au stade précoce

	Groupes de traitement	Agent	Schéma posologique
MA.5 ¹ N = 716	CEF-120 (total, 6 cycles) ² N = 356	Cyclophosphamide	75 mg/m ² , par voie orale j 1 à 14, tous les 28 j
		Chlorhydrate d'épirubicine injectable	60 mg/m ² , par voie i.v. j 1 et 8, tous les 28 j
		Fluorouracile	500 mg/m ² , par voie i.v. j 1 et 8, tous les 28 j
	CMF (total, 6 cycles) N = 360	Cyclophosphamide	100 mg/m ² , par voie orale j 1 à 14, tous les 28 j
		Méthotrexate	40 mg/m ² , par voie i.v. j 1 et 8, tous les 28 j
		Fluorouracile	600 mg/m ² , par voie i.v. j 1 et 8, tous les 28 j
GFEA-05 (FASG-05) ³ N = 565	FEC-100 (total, 6 cycles) N = 276	Fluorouracile	500 mg/m ² , par voie i.v. j 1, tous les 21 j
		Chlorhydrate d'épirubicine injectable	100 mg/m ² , par voie i.v. j 1, tous les 21 j
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² , par voie i.v. j 1, tous les 21 j
	FEC-50 (total, 6 cycles) N = 289 Tamoxifène 30 mg/j × 3 ans, femmes ménopausées, avec ou sans récepteurs hormonaux.	Fluorouracile	500 mg/m ² , par voie i.v. j 1, tous les 21 j
		Chlorhydrate d'épirubicine injectable	50 mg/m ² , par voie i.v. J 1, tous les 21 j
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² , par voie i.v. j 1, tous les 21 j

i.v. = intraveineuse

¹ Chez les femmes traitées par tumorectomie, la radiothérapie du sein était prévue au terme de la chimiothérapie à l'étude.

² Les femmes ont aussi reçu une antibiothérapie prophylactique par le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou la fluoroquinolone pendant leur chimiothérapie.

³ Toutes les femmes devaient aussi recevoir une radiothérapie du sein au terme de la chimiothérapie.

On a analysé les paramètres d'efficacité considérés, la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG), selon l'analyse en intention de traiter et selon les méthodes de Kaplan-Meier, chez les sujets de chaque étude. Les résultats obtenus illustrent l'issue de la maladie sur 5 et 10 ans.

Résultats de l'étude MA.5 : L'âge médian de la population à l'étude était de 45 ans. Le cancer touchait de 1 à 3 ganglions chez environ 60 % des patientes et au moins 4 ganglions chez les 40 % restants. La durée médiane du suivi a été de 8,8 ans (extrêmes : 0,2 et 12,1 ans) et de 8,7 ans (extrêmes : 0,7 et 12,1 ans) dans les groupes de traitement CEF et CMF, respectivement. L'administration de l'association contenant l'épirubicine (CEF-120) s'est révélée supérieure au schéma CMF au chapitre de la SSR, tant sur 5 ans que sur 10 ans de suivi (tableau 4). La réduction globale du risque de récurrence a été de 24 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. La SG sur 5 et 10 ans a englobé un plus grand nombre de participantes parmi les patientes qui avaient reçu le schéma CEF-120 plutôt que le schéma CMF (tableau 4). La réduction relative globale du risque de mortalité était de 29 % sur 5 ans et de 18 % sur 10 ans.

Résultats de l'étude GFEA-05 (FASG-05) : L'âge médian des participantes était de 51 ans, et environ la moitié des patientes étaient ménopausées. Le cancer touchait de 1 à 3 ganglions chez environ 17 % des patientes et au moins 4 ganglions chez 80 % d'entre elles. Les caractéristiques démographiques et tumorales étaient réparties également entre les groupes de traitement de chaque étude. La durée médiane du suivi a été de 7,7 ans (extrêmes : 0,3 et 12,5 ans) et de 8,7 ans (extrêmes : 0,2 et 12,7 ans) dans les groupes de traitement FEC-50 et FEC-100, respectivement. Chez les patientes qui ont reçu la dose plus élevée d'épirubicine (FEC-100), la SSR et la SG sur 5 et 10 ans ont englobé un nombre de participantes significativement plus grand (tableau 4) que chez celles qui avaient reçu le schéma à dose plus faible (FEC-50). La réduction globale du risque de récurrence était de 32 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. La réduction relative du risque de mortalité était de 31 % sur 5 ans et de 25 % sur 10 ans.

Bien que les études n'étaient pas dotées de la puissance statistique nécessaire pour que l'on mène une analyse par sous-groupes, dans le cadre de l'étude MA.5, on a observé que la SSR et la SG sur 5 et 10 ans s'étaient améliorées davantage chez les femmes qui avaient reçu le schéma CEF-120 que chez les patientes recevant le schéma CMF, et ce, tant chez celles qui étaient porteuses de 1 à 3 ganglions atteints que d'au moins 4 ganglions touchés. Au cours de l'étude GFEA-05 (FASG-05), des améliorations au chapitre de la SSR et de la SG ont été observées sur 5 et 10 ans tant chez les femmes en préménopause que chez les femmes ménopausées qui ont reçu le schéma FEC-100 plutôt que le schéma FEC-50.

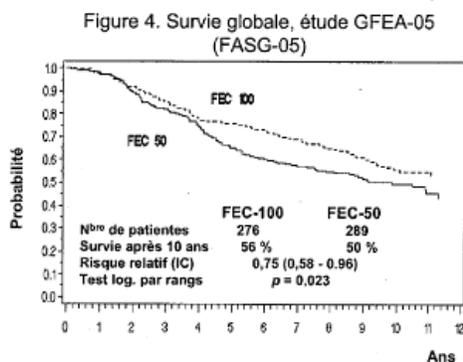
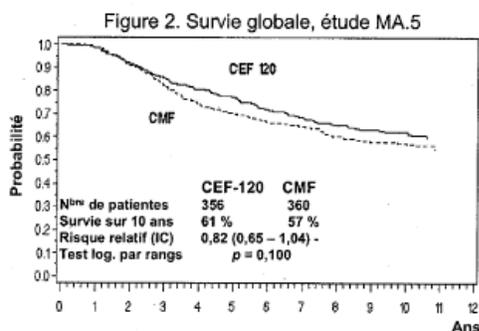
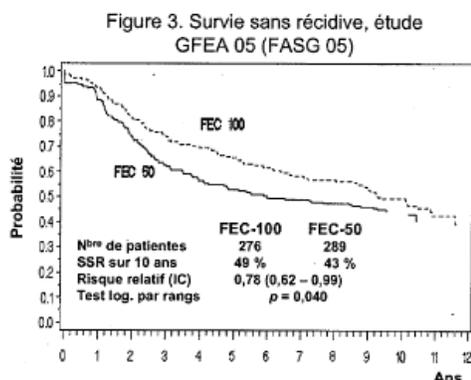
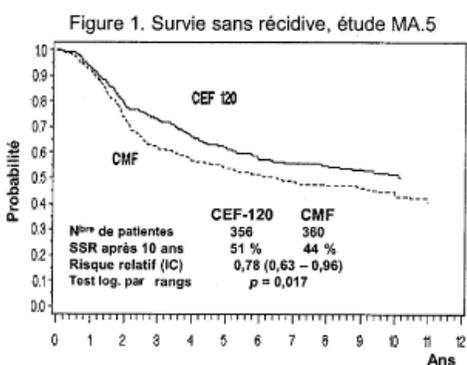
Le tableau 4 expose les résultats relatifs à l'efficacité pour les 2 études.

Tableau 4. Résultats relatifs à l'efficacité, tirés des études de phase III portant sur le cancer du sein au stade précoce*

	Étude MA.5		Étude GFEA-05 (FASG-05)	
	CEF-120 N = 356	CMF N = 360	FEC-100 N = 276	FEC-50 N = 289
SSR sur 5 ans (%)	62	53	65	52
Test logarithmique par rangs	(stratifié, $p = 0,013$)		$(p = 0,007)$	
SG sur 5 ans (%)	77	70	76	65
Test logarithmique par rangs	(stratifié, $p = 0,043$) (non stratifié, $p = 0,13$)		$(p = 0,007)$	
SSR sur 10 ans (%)	51	44	49	43
Test logarithmique par rangs (stratifié)	$(p = 0,007)$		$(p = 0,040)$	
SG sur 10 ans (%)	61	57	56	50
Test logarithmique par rangs (stratifié)	$(p = 0,100)$		$(p = 0,023)$	

* Selon les méthodes de Kaplan-Meier

Les figures 1 et 2 illustrent les courbes de Kaplan-Meier relatives à la SSR et à la SG observées dans le cadre de l'étude MA.5, et les figures 3 et 4, celles de l'étude GFEA-05 (FASG-05).



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On a évalué la cytotoxicité *in vitro* de l'épirubicine et on l'a comparée à celle de la doxorubicine en menant le test d'efficacité du clonage des cellules HeLa, le dosage sur cellules souches de tumeurs humaines et le test d'inhibition de la prolifération des fibroblastes chez l'embryon de souris. Dans le cadre du premier test, l'épirubicine s'est révélée moins active que la doxorubicine. Dans les 2 autres tests, l'activité des 2 produits était comparable.

On a comparé l'activité antitumorale de l'épirubicine à celle de la doxorubicine dans divers modèles de tumeurs murines. Injectés par voie intrapéritonéale ou intraveineuse (i.v.) en dose unique et égale (sarcome 180 avec ascite, leucémie L1210, leucémie P388, leucémie de Gross), les 2 produits ont eu le même effet antitumoral. Une sous-lignée de cellules de leucémie P388 résistantes à la doxorubicine s'est révélée dotée d'une résistance croisée à l'épirubicine. Administrée par voie i.v., une même dose des 2 produits a eu exactement le même effet sur le sarcome 180 solide et le cancer du sein tant à ses débuts qu'aux stades plus avancés.

L'effet antitumoral de l'épirubicine était légèrement supérieur à celui de la doxorubicine sur le cancer du poumon de Lewis, les métastases du cancer du poumon MS-2, le rhabdomyosarcome provoqué par le MSV et l'adénocarcinome 38 du côlon.

L'épirubicine s'est révélée active contre le cancer du sein, le mélanome, l'épithélioma épidermoïde du poumon et le sarcome des tissus mous, toutes ces tumeurs ayant été transplantées sur des souris nues.

L'épirubicine s'est révélée active contre les tumeurs du sein, des poumons, de la prostate et des ovaires, transplantées sur des souris nues; l'activité était particulièrement grande contre les mélanomes. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les tumeurs colorectales humaines transplantées sur des souris nues.

Les études pharmacocinétiques menées chez l'être humain confirment la rapidité de l'élimination plasmatique initiale de la molécule mère. La demi-vie finale d'élimination plasmatique du composé parent est d'environ 30 à 40 heures. Entre 9 et 10 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines en l'espace de 48 heures. Les voies biliaires constituent la principale voie d'élimination, car environ 40 % de la dose administrée est récupérée dans la bile au bout de 72 heures. Les principaux métabolites isolés sont l'épirubicinol (épirubicine 13-hydroxylée) et les glucuroconjugués de l'épirubicine et de l'épirubicinol.

L'épirubicine se distingue de la doxorubicine par la glucuroconjugaison, qui peut expliquer sa plus faible toxicité. Les autres métabolites récupérés sont les aglycones de la 7-désoxydoxorubicine et du 7-désoxydoxorubicinol. Le taux plasmatique du métabolite principal, le dérivé 13-hydroxylé (épirubicinol), est invariablement plus bas que celui du médicament inchangé et décrit une courbe pratiquement parallèle.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë de l'épirubicine administrée par voie i.v. a été étudiée chez la souris, le rat et le chien.

Chez la souris, la mort a été directement liée à la dose d'épirubicine administrée par injection unique. Les souris sont mortes entre le 4^e et le 180^e jour après l'injection. La dose létale moyenne (DL₅₀) calculée après la stabilisation de l'état était de 15,06 mg/kg.

Chez le rat, la mort a été directement liée à la dose d'épirubicine administrée par injection unique et est survenue entre le 4^e et le 15^e jour après l'injection. La DL₅₀ calculée à la stabilisation s'élevait à 13,95 mg/kg.

Chez le chien, l'injection d'une seule dose de 2 mg/kg s'est révélée mortelle, mais on peut considérer celle d'une dose plus faible (1 mg/kg) comme se situant juste à l'intérieur des limites de sûreté.

On a étudié la toxicité chronique de l'épirubicine chez le lapin et le chien, en administrant cet agent par voie i.v. 3 jours de suite par semaine pendant 6 semaines au lapin et pendant 6 et 13 semaines au chien. D'après les résultats obtenus chez le lapin, le mode d'action pharmacologique et toxicologique de l'épirubicine est très comparable à celui de la doxorubicine. Qualitativement parlant, l'épirubicine est très comparable à la doxorubicine. Quantitativement parlant, la toxicité générale et myocardique de l'épirubicine est moins grande d'un tiers environ que celle de la doxorubicine.

Ces 2 médicaments offrent des tableaux de toxicité comparables chez le chien. La dose d'épirubicine inoffensive chez cet animal peut être établie à 0,1 mg/kg.

Les résultats des tests de cardiotoxicité in vitro indiquent que l'épirubicine est moins cardiotoxique que la doxorubicine (sur le cœur isolé de lapin et de cobaye); contrairement à la doxorubicine, l'épirubicine n'a parfois aucun effet sur les cellules myocardiques de souris nouveau-nés.

Les résultats des tests de cardiotoxicité in vivo indiquent que pour toutes les espèces animales étudiées (souris, voie i.v.; rat, voie intrapéritonéale; lapin, voie i.v.), l'épirubicine est sensiblement moins cardiotoxique que la doxorubicine.

D'après les résultats d'études ultrastructurales du tissu myocardique de hamster exposé par voie intrapéritonéale à l'épirubicine ou à la doxorubicine, ces 2 médicaments causent des altérations comparables au cours d'une même période. Les résultats des tests de carcinogenèse menés in vivo sur des rats nouveau-nés exposés à l'épirubicine par voie sous-cutanée ont indiqué que cet agent avait un pouvoir cancérigène considérable. L'activité mutagène de l'épirubicine a été étudiée dans le cadre de divers tests in vitro et in vivo. L'épirubicine s'est révélée dépourvue d'activité mutagène pendant les tests in vitro et in vivo portant sur *Schizosaccharomyces pombe* P1, mais s'est cependant montrée mutagène pendant les tests in vitro qui portaient sur *Salmonella typhimurium*.

L'épirubicine s'est révélée sans effet tératogène chez le rat ou le lapin; des manifestations d'embryotoxicité et/ou des avortements ont été observés chez ces 2 espèces, mais uniquement après l'emploi de doses très élevées.

RÉFÉRENCES

1. Ganzina F. 4'-epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: A preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev* 1983; 10:1-22.
2. Jones WG, Mattsson W. Phase II study of weekly low-dose 4'-epi-doxorubicin in advance postmenopausal breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:675-677.
3. Bonfante V, Villani F, Bonadonna G. Toxic and therapeutic activity of 4'-epidoxorubicin. *Tumori* 1982; 68:105-111.
4. Hurteloup P, Cappelaere P, Armand JP, Mathe G. Phase II clinical evaluation of 4'-epidoxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:337-341.
5. Rozenzweig M, *et al.* Randomized phase II trial of carminomycin versus 4'-epidoxorubicin in advanced breast cancer. *J. of Clinical Oncology* 1984; 2:4:275-281.
6. Robustelli della Cuna G, *et al.* Clinical evaluation of 4'-epi-doxorubicin in advanced solid tumours. *Investigational New Drugs* 1983; 1:349-353.
7. Coombes RC, *et al.* Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The international collaborative cancer group. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):35-45.
8. Brufman G, *et al.* Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:155-162.
9. Pyrhonen SO, Kouri MO. Phase II study of epirubicin sequential methotrexate and 5-fluorouracil for advanced colorectal cancer. *Eur J. Cancer* 1992; 28A (11):1828-1832.
10. Raderer, *et al.* Tolerance of the novel chemo-sensitizer dexverapamil in combination with anthracycline chemotherapy: a prospective toxicity analysis in advanced gastrointestinal cancer. *Onkologie* 1995; 18(5):462-467.
11. Michaelson R, Kemeny N, Young C. Phase II evaluation of 4'-epi-doxorubicin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(9):1757-1758.
12. Martoni A, Tomasi L, Farabegoli G, Giovannini M, Monetti N, Ganzina F, Pannuti F. The phase II study of 4'-epi-doxorubicin plus cisplatinum in advanced solid tumours. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1:11-17.

13. Wils J, *et al.* Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the gynecologic oncology group of the comprehensive cancer center Limburg. *Anti-Cancer Drugs* 1999; 10:257-261.
14. Conte PF, *et al.* High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the gruppo oncologico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 1996; 14(2):351-356.
15. Peláez, *et al.* Phase II trial of epirubicin at standard dose in relapsed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(5):899-900.
16. Pronzato P, *et al.* A feasibility study of accelerated polychemotherapy with cisplatin, epidoxorubicin and cyclophosphamide (PEC) in advanced ovarian cancer. *Br J Ca* 1996; 73:1425-1427.
17. Villani F, Comazzi R, Lacaíta G, Genitoni V, Guindani A, Martini A. Preliminary echocardiographic and polygraphic evaluation of cardiac toxicity of 4'-epi-doxorubicin. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1983; 21:4:203-208.
18. Weenen H, Van Maanen JMS, De Planque MM, McVie JG, Pinedo HM. Metabolism of 4'-modified analogs of doxorubicin. Unique glucuronidation pathway for 4'epidoxorubicin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:7:919-926.
19. Topham C, *et al.* Randomised trial of epirubicin alone versus 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic carcinoma of the pancreas. *Br J Cancer* 1991; 64:179-181.
20. Wagener DJ, *et al.* Results of a phase II trial of epirubicin and cisplatin (EP) before and after irradiation and 5-fluorouracil in locally advanced pancreatic cancer: an EORTC GITCCG study. *Eur J Cancer* 1996; 32A(8):1310-1313.
21. Martoni A, Giovannini M, Tomasi L, Camaggi CM, Bellanova B, Monetti N, Rossini G, Tarquinni M, Martini A, Panutti F. A phase II clinical trial of 4'-epi-doxorubicin in advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 12:179-182.
22. Bonadonna G. Advances in anthracycline chemotherapy: Epirubicin. Masson Italia Editori, Milan 1984.
23. Wils J, *et al.* Phase II study of epirubicin in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:2:191-194.
24. Bezwoda WR. Treatment of advanced ovarian cancer: A randomized trial comparing Adriamycin or 4'-epi-Adriamycin in combination with cisplatin and cyclophosphamide. *Med and Ped Oncology* 1986; 14:26-29.

25. Walder S, Green M, Muggia F. The role of anthracyclines in the treatment of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1985; 12:105-132.
26. Brambilla C, Rossi A, Bonfante V, Ferrari L, Villani F, Crippa F, Bonadonna G. Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advance breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:2:261-266.
27. Hochester H, Green MD, Speyer JL, Wernz JC, Blum RH, Muggia FM. Activity of epirubicin in pancreatic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:2:299-300.
28. Lopez M, *et al.* Epirubicin in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1985; 8:151-153.
29. Eridani S, Pearson TC, Slater NGP, Singh AK. A pilot study of epirubicin (NSC 256942) in combination treatment of acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology* 1984; 41:383-386.
30. Avilés A, *et al.* Results of a randomized study of early stage Hodgkin's disease using ABVD, EBVD, or MBVD. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:171-175.
31. Gobbi PG, *et al.* MOOP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: a report from the Italian lymphoma study group. *J Clin Oncol* 1993; 11(4):712-719.
32. Martoni A, Tomasi L, Farabegoli G, Fruet F, Panutti F. 4'-epi-doxorubicin in combination with cisplatin in advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:11.
33. Christmann D. Epirubicin in der kombinations-chemotherapie des metastasierten mammarkarzinoms (VEC) und des fortgeschrittenen ovarialkarzinoms (PEC). *Onkologie* 1986; 9:1:11-12.
34. Scarffe JH, Kenny JB, Johnson RJ, Owens SE, Giles GR, Leveson SH, Maley WV. Phase II trial of epirubicin in gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:11:1275-1277.
35. Kolaric K, Potrebica V, Cervek J. Phase II clinical trials of 4'-epi-doxorubicin in metastatic solid tumors. *J of Cancer Research and Clin Oncol* 1983; 106:2:148-152.
36. Ferrazzi E, Nocoletto O, Vinante O, Pagnin P, Maraglino G, Ganzina F, Florentino V. Phase II study of 4'-epi-doxorubicin. *Tumori* 1982; 68:431-435.
37. Kolaric K, Potrebica V, Stanovnik M. Controlled phase III clinical study of 4'-epidoxorubicin + 5-fluorouracil vs 5-fluorouracil alone in metastatic gastric and rectosigmoid cancer. 3rd European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. June 16-20, 1985, Stockholm, Sweden 1985; 105.

38. Blackstein M, Eisenhauer E, Wierzbicki R. Phase II study of epirubicin in extensive small cell lung cancer. Non publié. Rapport final préparé par E. Eisenhauer de l'Institut national du cancer du Canada. Données internes.
39. Fetscher S, *et al.* Dose-intense therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 100 consecutive patients with limited- and extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:49-56.
40. Jassem J, *et al.* Combination chemotherapy with vincristine, epirubicin and cyclophosphamide in small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28(2/3):473-476.
41. Blackstein M. Epirubicin in extensive small-cell lung cancer: a phase II study in previously untreated patients: a national cancer institute of Canada clinical trials group study. *J Clin Oncol* 1990; 8(3):385-389.
42. A randomized, double-blind clinical study comparing cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine to cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in the treatment of small cell bronchogenic carcinoma. Données internes.
43. Feld R, Wierzbicki R, Walde D, Shepherd F, Evans WK, Gupta S, Shannon P, Lassus M. Phase I-II study of high dose epirubicin in advanced non-small cell lung cancer. Non publié. Données internes.
44. Henss H, Fiebig HH, Holdener EE, Kaplan E. Phase II study of high dose epirubicin in non-small cell lung cancer. *Contrib Oncol* 1989; 37:126-140.
45. Martoni A, *et al.* A phase II study of high-dose epirubicin plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 1992; 3; 864-866.
46. Fetscher S, *et al.* Dose-intense therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 107 consecutive patients with limited- and extensive-stage non-small- cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:57-64.
47. Comella P, *et al.* Alternated approach with local irradiation and combination chemotherapy including cisplatin or carboplatin plus epirubicin and etoposide in intermediate stage non-small-cell lung cancer. *Cancer* 1994; 74:1874-1881.
48. Feld R, *et al.* Phase I-II study of high-dose epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(2):297-303.
49. Smit EF, *et al.* A phase II study of high dose epirubicin in unresectable non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1992; 65(3):405-408.
50. Wils J, Utama I, Sala L, Smeets J, Riva A. Phase II Study of High Dose Epirubicin in Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26:1140-1141.

51. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, *et al.* Randomized Trial of Intensive Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Chemotherapy Compared With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2651-2658.
52. Praga C, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimmo WS & AL: *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. Wolfe, Publishing Ltd, London, 1991, 131-142.
53. Camaggi CM, *et al.* Epirubicin plasma and blood pharmacokinetics after single i.v. bolus in advanced cancer patients. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11(4):285-294.
54. Twelves CJ, *et al.* Clinical pharmacokinetics of epirubicin: the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer* 1992; 66(4):765-769.
55. Camaggi CM, *et al.* Pharmacokinetic studies of 4'-epidoxorubicin in cancer patients with normal and impaired renal function and with hepatic metastases. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(10):1819-1824.
56. Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. In: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Educational Book 1999; 223-233.
57. Mazué G, Williams GM, Iatropoulos MJ, *et al.* Anthracyclines: review of genotoxicity and carcinogenicity studies. *Int J Oncol* 1996; 8:525-536.
58. Murry LS, *et al.* The effect of cimetidine on the pharmacokinetics of epirubicin in patients with advanced breast cancer: preliminary evidence of a potentially common interaction. *Clin Oncol* (Royal College of Radiologists) 1998; 10(1):35-38.
59. El Helw LM, Lorigan PC, Robinson MH, *et al.* VEDex (vincristine, epirubicin dexamethasone): an effective and well-tolerated palliative chemotherapy regimen for non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Oncol* 2000;16(4):777-782.
60. Bocchia M, Bigazzi C, Marconcini S, *et al.* Favorable impact of low-dose fludarabine plus epirubicin and cyclophosphamide regimen (FLEC) as treatment for low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1999;84(8):716-720.
61. Aviles A, Nambo MJ, Talavera A, *et al.* Epirubicin (CEOP-Bleo) versus idarubicin (CIOP-Bleo) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: dose escalation studies. *Anti-Cancer Drugs* 1997;8(10):937-942.
62. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, *et al.* The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. *Leukemia & Lymphoma* 1996;22(5-6):483-493.

63. Lambertenghi Delilieri G, Butti C, *et al.* A cooperative study of epirubicin with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CEOP) in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1995;80(4):318-324.
64. Huan SD, Stewart DJ, Aitken SE, *et al.* Combination of epirubicin and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1999;22(5):471-474.
65. Veronesi A, Re GL, Foladore S, *et al.* Multidrug chemotherapy in the treatment of non-elderly patients with hormone-refractory prostatic carcinoma. A phase II study. North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE). *Eur Urol* 1996;29(4):434-438.
66. Veronesi A, Lo Re G, Carbone A, *et al.* Multimodal treatment of locally advanced transitional cell bladder carcinoma in elderly patients. *Eur J Cancer* 1994;30A(7):918-920.
67. Quoix EA, Giaccone G, Jassem J, *et al.* Epirubicin in previously untreated patients with small cell lung cancer: a phase II study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992;28A(10):1667-1670.
68. Lehnert M, Mross K, Schueller J, *et al.* Phase II trial of dexverapamil and epirubicin in patients with non-responsive metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77(7):1155-1163.
69. Neri B, Pacini P, Bartalucci S, *et al.* Epirubicin high dose therapy in advanced breast cancer: preliminary clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:388-391.
70. Piccart MJ, Bruning P, Wildiers J, *et al.* An EORTC pilot study of filgrastim (recombinant human granulocyte colony stimulating factor) as support to a high dose-intensive epirubicin cyclophosphamide regimen in chemotherapy-naïve patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6(7):673-677.
71. Jakobsen P, Steiness E, Bastholt L, *et al.* Multiple-dose pharmacokinetics of epirubicin at four different dose levels: Studies in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(1):63-68.
72. Bonnetterre J, *et al.* Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six course of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French Adjuvant Study Group. *J Clin Oncol* 2004 (August 1); 22 (15) 3070-3079.
73. Monographie de Pharmorubicin PFS, Pfizer Canada inc., révision du 9 juillet 2014, numéro de contrôle 173657.
74. Monographie d'Epirubicin PMS, Pharmascience, révision du 10 avril 2017, numéro de contrôle 203222.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Chlorhydrate d'épirubicine injectable

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Chlorhydrate d'épirubicine injectable et le traitement du cancer

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Chlorhydrate d'épirubicine injectable est employé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux pour traiter :

- le cancer du sein métastatique;
- le cancer du poumon à petites cellules et le cancer du poumon non à petites cellules avancé;
- le cancer de l'ovaire aux stades III et IV;
- le cancer de l'estomac localisé inopérable ou métastatique.

Chlorhydrate d'épirubicine injectable, associé à d'autres médicaments anticancéreux, est également utilisé pour le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez la femme en préménopause ou en périménopause.

Les effets de ce médicament :

Chlorhydrate d'épirubicine injectable un agent chimiothérapeutique, fréquemment utilisé en association avec d'autres médicaments pour détruire les cellules cancéreuses. La plupart des agents chimiothérapeutiques (dont Chlorhydrate d'épirubicine injectable) agissent en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, comme les cellules cancéreuses. Ce faisant, ils peuvent aussi altérer les cellules normales.

Dans les cas de cancer du sein, Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut être administré après l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie comme traitement adjuvant ou supplémentaire. Il sert alors à détruire les cellules cancéreuses qui se sont « échappées » de la tumeur et qui pourraient se propager à d'autres parties du corps (comme les os, le foie ou les poumons), où le cancer pourrait se remettre à se développer. Si le cancer du sein s'est étendu aux ganglions lymphatiques axillaires (des aisselles), le risque de rechute est plus élevé lorsqu'aucun traitement n'est donné. (Ces ganglions reçoivent normalement un liquide – la lymphe – qui provient des bras et des seins.) Le degré d'étendue du cancer peut orienter le choix de la chimiothérapie. AVANT DE COMMENCER LE TRAITEMENT, VOUS DEVEZ DISCUTER

AVEC VOTRE MÉDECIN DES OPTIONS QUI VOUS CONVIENTRAIENT LE MIEUX, EN TENANT COMPTE DE VOTRE ÉTAT ET DES AUTRES PROBLÈMES DE SANTÉ QUE VOUS POURRIEZ AVOIR.

Dans le cas des autres cancers, la chimiothérapie peut servir à réduire la taille de la tumeur ou à en freiner la croissance. Vous devez comprendre pourquoi votre médecin a choisi une chimiothérapie en particulier et connaître tous les risques et les avantages qui y sont liés avant le début du traitement.

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

N'utilisez pas ce médicament si :

- vous êtes allergique à l'épirubicine ou à n'importe quel ingrédient du médicament ou de son contenant (voir Les ingrédients non médicinaux importants);
- vous êtes allergique à d'autres anthracyclines ou aux anthracènediones comme la doxorubicine, la daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C;
- vous avez depuis longtemps un faible nombre de globules blancs (myélosuppression);
- vous avez une maladie grave du foie;
- vous avez une maladie grave du cœur;
- vous avez fait une crise cardiaque récemment;
- vous avez un rythme cardiaque très irrégulier;
- vous avez des antécédents de maladie du cœur grave;
- vous avez reçu la dose cumulative maximale d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines ou d'anthracènediones.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate d'épirubicine

Les ingrédients non médicinaux importants :

Chlorure de sodium, USP

Eau pour préparations injectables, USP

Acide chlorhydrique, NF, pour l'ajustement du pH

La présentation :

Chlorhydrate d'épirubicine injectable à 2 mg/mL est offert en fioles de verre de 5, de 25, de 50 et de 100 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si le médicament s'échappe de la veine et s'infiltré dans les tissus avoisinants durant l'administration, il peut causer des dommages locaux graves aux tissus.

Une toxicité cardiaque se manifestant, dans sa forme la plus grave, par une insuffisance cardiaque potentiellement mortelle peut survenir.

Une diminution importante de la capacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines peut se produire.

Chlorhydrate d'épirubicine injectable doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement par les médicaments anticancéreux.

On ne doit pas administrer Chlorhydrate d'épirubicine injectable aux patients qui présentent les caractéristiques suivantes :

- **faible nombre de cellules sanguines (suppression médullaire préexistante induite par une radiothérapie ou un traitement médicamenteux antérieur);**
- **maladie du cœur ou traitement antérieur par des anthracyclines (médicaments toxiques pour le cœur).**

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

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

Comme Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut être nocif pour l'enfant à naître, les femmes doivent être informées d'éviter toute grossesse. Une méthode contraceptive efficace doit être utilisée.

Avertissez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte durant le traitement. Si vous allaitez, vous devrez cesser l'allaitement avant de commencer le traitement par Chlorhydrate

d'épirubicine injectable. Demandez au pédiatre qui s'occupe de votre enfant de vous recommander la préparation maternisée qui lui conviendra le mieux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il faut éviter d'administrer des vaccins à virus vivants aux patients immunodéprimés, y compris ceux qui subissent une chimiothérapie cytotoxique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT***Comment administre-t-on Chlorhydrate d'épirubicine injectable?***

Chez certains patients, Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut être administré dans une veine du bras (voie intraveineuse ou i.v.) par le médecin ou une infirmière, habituellement à l'hôpital, en consultation externe ou en clinique.

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

Combien de temps dure l'administration de Chlorhydrate d'épirubicine injectable?

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

Pendant combien de temps devrai-je recevoir le traitement?

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

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

Pourrai-je travailler?

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

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

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

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

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

Que se passera-t-il après le traitement?

Quand vous aurez reçu tous vos traitements de chimiothérapie, votre médecin vous verra régulièrement pour s'assurer que le cancer n'a pas récidivé.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de Chlorhydrate d'épirubicine injectable, 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut causer des effets secondaires. Chaque personne réagit différemment à la chimiothérapie, et les patients n'ont pas tous les effets secondaires attendus.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- la chute de cheveux, qui est toutefois temporaire – les cheveux recommencent habituellement à pousser dans les 2 ou 3 mois suivant la fin du traitement;
- les infections, en raison de la baisse du nombre de globules blancs; les signes d'infection sont : fièvre de plus de 38 °C (100 °F), frissons ou sueurs, mal de gorge ou toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou d'un cathéter, sensation de brûlure en urinant; démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles;
- nausées et vomissements;
- fatigue;
- plaies dans la bouche;
- urine teintée de rouge pendant 1 à 2 jours après l'administration du traitement (du fait de la couleur rouge orangé de Chlorhydrate d'épirubicine injectable).

Le type d'effets secondaires, la fréquence et l'intensité de ces effets peuvent dépendre de la dose administrée ou du schéma chimiothérapeutique employé.

Parmi les effets secondaires rares, on compte :

- les 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 votre médecin immédiatement. Certains médicaments permettent de traiter cet effet indésirable.
- une leucémie secondaire, qui peut se développer (chez moins de 1 % des patients) jusqu'à 5 ans après le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine injectable.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre pharmacien ou votre médecin	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
<ul style="list-style-type: none"> • Faible quantité de globules blancs accompagnée de symptômes tels que l'aggravation d'une infection, une température > 38 °C, des frissons ou des sueurs, des maux de gorge, des ulcères dans la bouche, une sensation de brûlure au moment d'uriner, des démangeaisons ou des écoulements vaginaux anormaux 		√
<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (diminution du nombre de globules rouges) accompagnée de symptômes comme la faiblesse, les étourdissements et l'essoufflement 		√
<ul style="list-style-type: none"> • Réactions au point d'injection comme de la douleur, des plaies ou une sensation de brûlure 		√
<ul style="list-style-type: none"> • Saignements plus fréquents accompagnés de symptômes comme l'émission d'urines foncées, l'émission de selles foncées ou sanglantes et la présence inexplicée de bleus 		√

<ul style="list-style-type: none"> • Troubles cardiovasculaires accompagnés de symptômes tels qu'un rythme cardiaque irrégulier, des douleurs à la poitrine, le gonflement des chevilles, de l'essoufflement / des problèmes cardiaques • Inflammation des intestins (colite) ou saignement dans le tube digestif accompagnés de symptômes tels que des selles sanglantes et la présence de sang dans les vomissures 		<p style="text-align: center;">√</p> <p style="text-align: center;">√</p>
--	--	---

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

Ce dépliant a été rédigé par Pfizer Canada inc.

Dernière révision : 6 octobre 2017

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.