

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Chlorhydrate de Daunorubicine Injectable

**20 mg / 4 mL
(5 mg / mL) Base de daunorubicine
(sous forme de chlorhydrate de daunorubicine)
Solution pour injection
Perfusion intraveineuse uniquement**

Antimitotique — Antibiotique

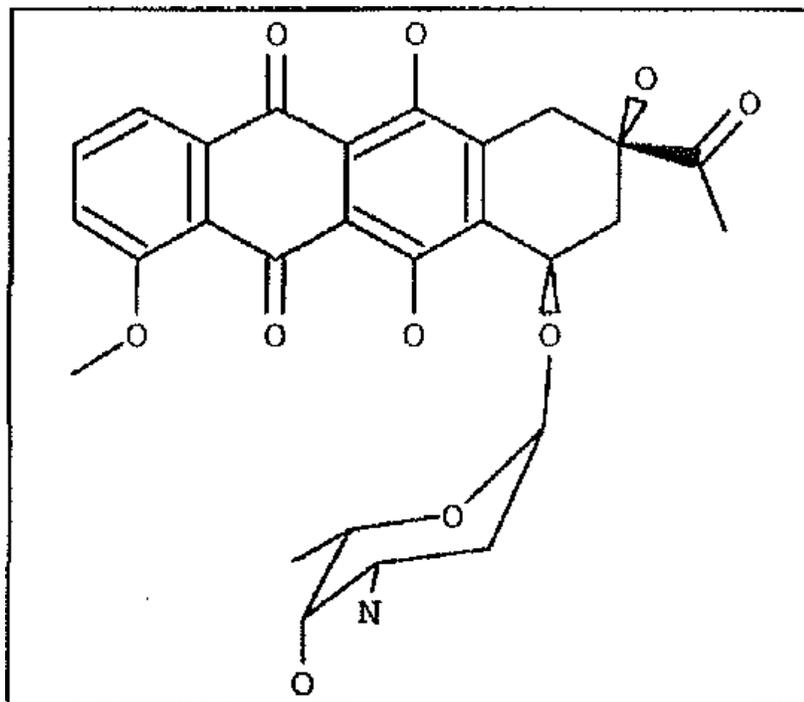
Hikma Canada Limited
5995 Avebury Road,
Suite 804, Mississauga,
Ontario L5R 3P9

DATE DE RÉVISION : 28 juin 2023

NUMÉRO DE CONTRÔLE : e259012

DESCRIPTION PHYSIQUE ET CHIMIQUE

La daunorubicine (R.P. 13 057) est un antibiotique produit par *Streptomyces coeruleorubidus*. C'est le chlorhydrate de 4-méthoxy 6, 9, 11-tihydroxy 7, 8, 9, 10-tetrahydro (2,3, 6- tridesoxy 3-amino L-lynxo-1-hexopyranosyl) 7-oxy-9-acetyl 5, 12-naphthacenequinone. Sa formule structurale est :



Le poids moléculaire est de 564

Le chlorhydrate est une poudre microcristalline de couleur rouge-orangé. Il est soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans les solutions d'alcool aqueuses. Il est particulièrement insoluble dans les chloroformes, éthers et benzènes.

PROPRIÉTÉS

La daunorubicine inhibe la synthèse des acides nucléiques par la formation d'un complexe avec l'acide désoxyribonucléique mais aussi par l'inhibition de la reproduction de l'acide désoxyribonucléique et l'inhibition de la synthèse de l'acide ribonucléique. Le résultat est une interruption de la division cellulaire.

INDICATIONS

Le chlorhydrate de daunorubicine injectable est indiqué pour le traitement d'attaque des leucémies myéloblastiques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. La daunorubicine peut aussi amener une rémission chez les patients souffrant de leucémies myéloïdes chroniques, de réticulosarcome, de tumeurs d'Ewing, de tumeurs de Wilms ou de lymphosarcome.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de daunorubicine injectable ne devrait pas être administré aux patients qui présentent des troubles du myocarde ou chez les sujets âgés de plus de 75 ans (Voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les infections devraient être traitées avant de débiter le traitement par la daunorubicine. Si le patient devient fébrile pendant le traitement (indépendamment du nombre de neutrophiles), il convient d'entreprendre un traitement par antibiotiques à large spectre.

Le chlorhydrate de daunorubicine injectable provoque aplasie médullaire et leucopénie. Il est donc impératif de protéger les malades contre les risques d'infection pendant la période d'aplasie.

Chez les patients traités par la daunorubicine, une hyperuricémie peut survenir en présence d'un syndrome de lyse tumorale. Au début du traitement, l'augmentation de l'acide urique dans le sang, causée par la dégradation des leucocytes, doit être combattue par l'administration d'allopurinol et de liquides pour stimuler l'excrétion urinaire. Exercer une plus grande surveillance dans les cas de troubles rénaux.

Des cas de colite, d'entérocolite et d'entérocolite neutropénique (typhlite) ont été observés chez des patients traités par la daunorubicine. L'interruption du traitement et une prise en charge médicale rapide et appropriée sont alors recommandées.

Le chlorhydrate de daunorubicine injectable peut causer de la nécrose tissulaire. Prendre grand soin de bien injecter le produit dans la veine.

Lorsque le chlorhydrate de daunorubicine injectable est employé en association avec d'autres agents anticancéreux, diminuer les doses de chacun afin de réduire au minimum l'effet toxique total.

Des cas de cardiotoxicité menant à des insuffisances cardiaques congestives peuvent survenir lorsqu'une dose cumulative de 25 mg/kg a été atteinte; en général il ne faut pas excéder cette dose excepté dans certains cas désespérés où elle peut atteindre 30 mg/kg. De même, en raison de cardiotoxicité possible, le médicament ne devrait pas être administré aux patients qui présentent des troubles du myocarde ou chez les sujets âgés de plus de 75 ans.

Avant de commencer un traitement par le chlorhydrate de daunorubicine injectable, faire l'examen physique, les radiographies pertinentes et l'ÉCG, et les répéter à intervalles réguliers par la suite, principalement lorsque la dose cumulative a atteint 15 mg/kg.

Il est aussi recommandé que le chlorhydrate de daunorubicine injectable soit utilisé pour le traitement d'induction d'une rémission seulement, et non pas pour le traitement d'entretien.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au début du traitement, le patient peut éprouver de l'anorexie, des nausées et des vomissements. Ces phénomènes transitoires ne requièrent généralement pas la cessation du traitement. Les antiémétiques peuvent aider à soulager les vomissements.

Des douleurs abdominales, de la constipation ou de la diarrhée, de l'alopecie, des éruptions cutanées, des pétéchies ou du purpura peuvent survenir au cours du traitement.

Des cas de thrombocytopenie et d'anémie ont été signalés au cours de la première ou de la deuxième semaine de traitement. Ces troubles se corrigent au cours du traitement et nécessitent rarement l'emploi des mesures appropriées, soit la transfusion de sang ou de plaquettes.

Pendant la phase d'aplasie, on a signalé des cas d'infection localisée, particulièrement dans la cavité buccale et le pharynx, et des cas de septicémie qui n'ont pu être jugulés par les antibiotiques.

On a signalé des cas de cardiopathie se manifestant par des insuffisances cardiaques congestives, des troubles du rythme, des modifications électriques et des signes d'insuffisance cardiaque; ces cas ont été attribués à des doses cumulatives dépassant 30 mg/kg.

Chez certains jeunes patients, les urines se sont teintées de rouge. Cette coloration, sans signification clinique, est causée par la présence du chlorhydrate de daunorubicine injectable et de ses métabolites.

Au cours de traitements par les associations du chlorhydrate de daunorubicine injectable avec d'autres antileucémiques, des cas de myalgie et de névropathie ont été signalés. Ces symptômes, déjà connus avec les autres agents employés, n'ont pu être reliés directement au chlorhydrate de daunorubicine injectable.

Des cas de leucémies secondaires ont été signalés chez les patients traités avec la daunorubicine en association avec d'autres antinéoplastiques.

Chaque patient traité par la daunorubicine présentera une dépression médullaire et dans une proportion variable de cas, une aplasie grave pourra se développer. Il pourrait en résulter une infection grave ou une infection opportuniste.

Les infections graves (y compris sepsie, choc septique et pneumonie), pouvant parfois être mortelles, constituent un risque très courant.

Le syndrome de lyse tumorale a été observé pendant le traitement par la daunorubicine.

Des cas du colite, entérocolite neutropénique (typhlite) et d'entérocolite ont été rapportés.

PHARMACOLOGIE

La daunorubicine inhibe la synthèse des acides nucléiques; son action est particulièrement rapide et accentuée en ce qui concerne l'acide désoxyribonucléique. L'acide ribonucléique est affecté plus graduellement.

Il semble que l'action du médicament est le résultat de la formation d'un complexe avec l'acide désoxyribonucléique dans le noyau cellulaire; ceci bloque le site d'action des polymérase et confère à la daunorubicine une activité cytostatique. La daunorubicine manifeste une action immunosuppressive telle que démontrée par l'inhibition de la production d'hétéro-hémagglutinines, par la prolongation de la tolérance de greffes de peau chez la souris et par la réduction marquée de lésions systématiques et d'arthrite provoqués par l'adjuvant complet Freund chez le rat. Cependant, à une dose non toxique (1,25mg/Kg I.P), la daunorubicine ne diminue pas chez la souris, le nombre de cellules de la rate immunologiquement actives.

La daunorubicine n'a aucun effet sur la respiration ou la glycolyse cellulaire jusqu'à des concentrations élevées qui inhiberaient la croissance cellulaire.

In vitro, jusqu'à une concentration de 2,3 mcg/mL, la daunorubicine inhibe partiellement les cellules KB cultivées en tubes stationnaires et occasionne une inhibition totale à une concentration de 4,6 mcg/mL.

Son activité antivirale s'exerce sur les virus de l'herpès et de la vaccine du groupe de l'acide désoxyribonucléique, mais non sur les virus de la polio et de l'influenza du groupe de l'acide ribonucléique.

In vivo, chez la souris, le poulet et le lapin, la daunorubicine procure une activité anti-tumorale variable sur les greffes de tumeurs et sur les tumeurs qui apparaissent spontanément ou suite à un virus.

Chez la souris, la daunorubicine exerce un effet puissant (I.V., I.P.) sur les greffes d'adénomes mammaires, un effet modéré sur les adénomes papillaires pulmonaires, mais seulement un effet léger sur la forme solide de l'adénocarcinome d'Ehrlich à une dose de 3 mg/kg S. C. pour 6 jours. Par la voie I.P., la daunorubicine est efficace contre les tumeurs ascitiques et par la voie S.C. contre les sarcomes solides lorsque le traitement est institué immédiatement après la greffe.

Le médicament possède une action d'inhibition significative sur le fibrome de Shope lorsqu'administré par voie s.c. chez le lapin.

Dans le réticulosarcome de souris, la daunorubicine administrée par voie I.P. réduit le poids de la rate par 55 % et prolonge la vie de l'animal de 25 %. Administrée par voie I.P. la daunorubicine est extrêmement efficace pour la leucémie lymphoblastique et démontre un bon effet pour la leucémie myéloïde de cellules C 1498. Elle est également très efficace par voie I.P. pour la leucémie L1210 et la leucémie de Rauscher.

Chez le chien anesthésié, une dose de 5mg/kg I.V. de daunorubicine ne produit pas de changements significatifs dans la pression artérielle, et aucun effet n'a été observé sur l'ÉCG ou

sur le pouls. Par contre la même dose chez le chien sous anesthésie de pentobarbital avec atropine, produit une réduction (10%) immédiate et soutenue (4 à 20 heures) du rythme cardiaque, mais sans affecter considérablement la force de contraction du ventricule droit, la pression sanguine ou la fréquence et l'amplitude respiratoire. Le médicament n'exerce pas d'effet clair sur le système sympathique et parasymphatique.

La daunorubicine est inactive lorsque administrée par voie orale.

ÉTUDES DE TÉRATOGENICITÉ

Aucun effet tératogène n'a été observé sur l'embryon de poulet, même aux doses embryotoxiques. Chez la souris, des traitements prolongés à la dose journalière de 1,15 mg/kg par voie s.c. n'ont pas provoqué de perturbation dans la gestation, ni exercé d'action tératogène.

Chez la lapine, des doses de 0,09 et 0,25 mg/kg par voie i.v., ont causé respectivement 66 % et 100 % d'avortements; chez quelques petits, des anomalies ne pouvant être imputées au médicament ont été observés.

Toxicité aiguë – La toxicité aiguë de la daunorubicine est d'approximativement de 20 mg/kg chez la souris, 6 mg/Kg chez le cochon d'Inde, 4 mg/kg chez le chien et entre 12,5 et 25 mg/kg chez le rat. Les animaux mouraient habituellement à partir de la troisième journée post-administration. Pas de symptômes de toxicité particuliers ne furent observés, exceptés que les animaux languissaient dans un état profond de torpeur.

Toxicité chronique – Des injections quotidiennes de 0,25, 0,50 et 1 mg/kg I.V. pour 3 mois chez le lapin n'a pas induit de mortalité. L'apparence et le comportement des animaux sont restés normaux. À la dose de 1 mg/kg, de l'anémie, une leucopénie bénigne et une réduction légère dans le gain de poids ont été observés. Mais ces effets disparurent spontanément à la 6^e semaine. À des doses plus élevées, (2 mg/kg), l'animal mourait entre le 4^e et le 10^e jour.

Chez le chien, une dose quotidienne de 0,25 mg/kg pour 3 mois a été bien tolérée. Aucune anomalie n'a été observée dans l'hémogramme ou la moelle osseuse mais il y a eu des altérations au niveau des testicules avec apparemment une aspermatogénèse totale et irréversible. À des doses plus élevées, (0,5 et 1 mg/kg), la tolérance est plutôt faible avec des effets néfastes marqués sur le sang.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le chlorhydrate de daunorubicine injectable est surtout réservé au traitement d'attaque des leucémies aiguës et des autres formes de tumeurs malignes sensibles au médicament.

Il est administré par voie i.v. seulement. Le chlorhydrate de daunorubicine injectable est injecté dans la tubulure d'une perfusion veineuse en cours de 100 ou 250 mL d'un soluté isotonique. La perfusion est faite rapidement, pour éviter la stase locale du produit.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement avant l'administration pour vérifier la clarté, les particules, les précipités, la décoloration et les fuites, lorsque la solution et le contenant le permettent. Les solutions

présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jeter la partie non utilisée.

Traitement d'attaque

A) Le chlorhydrate de daunorubicine injectable seul

A) Leucémies lymphoblastiques aiguës – Le chlorhydrate de daunorubicine injectable est donné à raison de 1 mg/kg (30 mg/m²) par jour, sur une période allant de 3 à 6 jours. Si après cette première administration, le nombre de globules blancs est inférieur à 1 500, commencer le traitement d'entretien. Par contre si une rémission partielle a été obtenue mais que le nombre de leucocytes est supérieur à 1 500, recommencer le traitement une ou plusieurs fois, selon le cas, suivant la réponse hématologique. Dès que la rémission est obtenue, passer au traitement d'entretien. La dose totale au cours d'un traitement d'attaque ne doit pas, en principe, dépasser 20 mg/kg.

Leucémies myéloblastiques, granulocytiques et promyélocytiques aiguës - La dose est de 2 mg/kg (60 mg/m²) par jour, administrée pendant une période de 3 à 6 jours, plus 1 ou 2 injections supplémentaires données quelques jours après avoir obtenu une rémission, si les blastes n'ont pas complètement disparu du sang périphérique ou qu'il en reste dans la moelle. La dose totale varie de 3 à 22,5 mg/kg (90 à 600 mg/m²). Pendant le traitement d'attaque, examiner le sang tous les jours et la moelle 2 ou 3 fois/semaine.

B) Traitement associé

Lorsque le chlorhydrate de daunorubicine injectable est donnée en association avec d'autres médicaments antileucémiques, elle doit être administrée tous les 2 ou 3 jours, pour éviter une aplasie médullaire complète; le traitement s'étend sur une période de 2 à 4 semaines. Il est recommandé de pratiquer des hémogrammes avant chaque injection et si ceux-ci démontrent une perturbation grave de la formule sanguine, de cesser la médication.

La posologie est de 1 mg/kg/injection tous les 2 ou 3 jours jusqu'à un total de 12 mg/kg. Si, après ce traitement, on n'a obtenu qu'une rémission incomplète, on peut poursuivre jusqu'à la dose maximale de 20 mg/kg qui ne doit pas être dépassée au cours d'un même traitement. Aussitôt que l'on a obtenu une rémission complète, cesser l'administration du chlorhydrate de daunorubicine injectable et passer au traitement d'entretien.

Traitement d'entretien

Dans le traitement d'entretien, utiliser de préférence les médicaments usuels de chimiothérapie. Si la moelle n'est pas complètement ablastique au cours des 4 premières semaines, on peut donner une injection de 1 mg/kg/semaine de daunorubicine.

Doses cumulatives

La dose totale cumulative ne devrait pas, en principe, dépasser 25 mg/kg soit approximativement : 500 mg/m² chez un enfant de 10 kg, 600 mg/m² chez un enfant de 20 kg, 750 mg/m² pour un enfant de 30 kg et 900 mg/m² pour un adulte de 60 kg. Chez les patients qui sont devenus résistants à tout traitement et pour qui il faut faire un effort ultime pour obtenir une rémission, la dose totale cumulative pourra atteindre 30 mg/kg.

Leucémies myéloïdes chroniques

Des injections de 1 à 2 mg/kg peuvent être administrées tous les jours ou tous les 2 jours, jusqu'à une dose totale de 6 à 12 mg/kg.

COMPOSITION DE LA FIOLE

Chaque flacon de **4 mL** contient :

- ingrédient médicamenteux: 20 mg de daunorubicine base (sous forme de chlorhydrate de daunorubicine)
- et des ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

Chaque mL de solution contient 5 mg de daunorubicine base.

PRÉSENTATION ET FORME POSOLOGIQUE ET CONDITIONNEMENT

Le Chlorhydrate de daunorubicine injectable, 5 mg/mL, est une solution stérile, rouge foncé, sans agent de conservation, présentée dans des flacons de verre munis d'un bouchon de caoutchouc, comme suit : 20 mg, 4 mL par flacon, flacons à usage unique en cartons de 1 flacon.

Absence d'ingrédients secs en caoutchouc naturel dans les bouchons.

STABILITY AND STORAGE RECOMMENDATIONS

Conserver les flacons non ouverts entre 2 °C et 8°C. Protéger de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le chlorhydrate de daunorubicine injectable est un médicament cytotoxique. Le chlorhydrate de daunorubicine injectable doit être préparé pour être administré par des professionnels dans un endroit désigné pour la reconstitution d'agents cytotoxiques. Des vêtements de protection appropriés, y compris des gants chirurgicaux et des lunettes de protection, doivent être portés. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement à l'eau et au savon. En cas de projection dans les yeux, irriguer à l'eau claire en maintenant les paupières écartées pendant au moins 10 minutes et consulter un médecin. Tout déversement doit être nettoyé en utilisant les procédures standard conformes à la manipulation des agents chimiothérapeutiques. Les déchets et toute injection non utilisée doivent être éliminés par incinération conformément à la manipulation des agents cytotoxiques..

RÉFÉRENCES

Bernard j, Jacquillat C. La rubidomycine. Nouvelle Revue Wrangaise d'Hematologie, 1967; 7(3):317-320.

Boiron M, Jacquillat, CI, Neil M, Thomas, M, Bernard J. Traitement des leucemies aigues granulocytaires par la rubidomycine. Fath-Biol 1967; 1W (19-20): S21-924.

Bornstein RS, Theologides A, Kennedy BJ. Daunorubicin in acute myelogenous leukemia in adults. JAMA 1969; 207(7): February 17.

Di Marco A, Massino L. la daunomicina. Minerva Medica 1968; 59(69): August 29.

Dreyfus B, Sultan C, Boiron M, Jacquillat C, Weil M, Rochang H. Sur le traitement d'attaque par larubidomycine de 19 cas de leucemie aigue myeloblastique. Presse Med 1968; 76(2; January 13):55-57.

Hardisty RM, Norman FM. Preliminary experience with rubidomycin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia resistant to other antimetabolites. Path-Biol 1967; 15(19-20): 941-942.

Holand JF. Daunomycin treatment in acute leukemia. Path-Biol 1967; 15(19-20): 929-932.

Julou L, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Maral R, Ppulaire P, Koenig F, Myon J, pascal S, Pasquet J. Un nouvel antibiotique doue d'activite antitumorale: la rubidomycine (13 057 R.P.) – III – Etudetoxicologique et pharmacologique. Arzneimittel-Forschung 1967; 17: 948-954.

Kourilsky FM, Dupuy JM, Fradelizi D, Jacquillat CI, Bernard J. Abolition des reactions d'hypersensibilite retardee et gravite des aplasies induites par la rubidomycine. Path-Biol 1967; 15(19-20): 959.

Kreiter H, Begemann H, rabtetter J. Bilan du traitement de leucemies IGUES MYOBLASTIQUES PAR LA DAUNOMYCINE ET LA CYTOSINE ARABINOSIDE. MEDIZINISCHE Klinik 1968; 51: 2058-2066.

Macrez CI, Marneffe-Lebrequier H, Ripault J, Clauvel JP, Jacquillat CI, Weil M. Accidents cardiaques observes au cours des traitements par la rubidomycine. Path-Biol 1967; 15(19-20): 949-953.

Mathe O, Schwarzenberg L., Schneider M, Schlumberger JR, Hayat M, Amiel JL, cattan A, jasmin C. Acute lymphoblastic leukemia treated with a combination of prednisone, vincristine and rubidomycin. The Lancet 1967; August 19: 380-382.

Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy L, Karnofsky D. Daunomycin, an antitumor antibiotic. In the treatment of neoplastic disease. Cancer 1967; 20(March): 333-353.

Monographie de produit pour CERUBIDINE®, (chlorhydrate de daunorubicine) par ERFA Canada 2012 Inc. (numéro de contrôle 203394) Date de révision : Le 2 août 2017.