

Chlorhydrate d'épirubicine injectable **Antinéoplasique**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution stérile pour injection/ 2 mg/mL	Sans objet. <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le 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.

Le Chlorhydrate d'épirubicine injectable est recommandé dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Le Chlorhydrate d'épirubicine injectable peut également s'employer dans le traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué chez la femme non ménopausée ou en préménopause.

Le 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 et métastatique.

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

Le Chlorhydrate d'épirubicine injectable ne renferme pas de lactose et peut donc être utilisé en présence d'allergie au lactose.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

LE 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 1 000 mg/m². LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE CHEZ TOUT PATIENT AVANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASIN, 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.

(suite)

Mises en garde et précautions importantes (suite)

DES CAS DE LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE (LAM) SECONDAIRE, PRÉCÉDÉS OU NON D'UNE PHASE PRÉLEUCÉMIQUE (SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES [SMD]), ONT ÉTÉ RAPPORTÉS CHEZ DES SUJETS TRAITÉS PAR DES SCHEMAS CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE. LE RISQUE CUMULÉ DE LAM OU DE SMD LIÉS AU TRAITEMENT A ÉTÉ ÉVALUÉ À 0,27 % APRÈS 3 ANS, À 0,46 % APRÈS 5 ANS ET À 0,55 % APRÈS 8 ANS PARMIS 7 110 PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN PEU ÉVOLUÉ QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT ADJUVANT CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE.

Généralités

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

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

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

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

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

Le Chlorhydrate d'épirubicine 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.

Leucémie secondaire

On a rapporté des cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique (syndrome myélodysplasique ou SMD) chez des sujets qui avaient reçu des schémas contenant de l'épirubicine. De tels cas pourraient se caractériser par une brève période de latence (de 1 à 3 ans) (voir le paragraphe ci-dessous et le Tableau 2 de la rubrique **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 randomisées portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué, parrainées par une entreprise ou menées par un établissement indépendant (en particulier l'étude MA.5, de l'Institut national du cancer du Canada; voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Essais portant sur le cancer du sein peu évolué** dans la monographie du produit complète). En date du 31 décembre 2001, la LAM ou les SMD avaient touché 28 (0,39 %) des 7 110 patientes qui avaient reçu de l'épirubicine et se prêtait à l'évaluation. On a diagnostiqué d'autres formes de leucémie chez 4 autres patientes, dont 3 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 1 cas de leucémie lymphocytaire chronique (LLC). L'intervalle entre le début du traitement adjuvant et le diagnostic de LAM ou de SMD variait entre 8 et 126 mois (médiane de 33 mois). Sur les 23 cas de LAM ou de SMD pour lesquels on disposait de données cytogénétiques, on a observé 12 cas de translocation chromosomique équilibrée, dont 7 mettaient en jeu les chromosomes 11 ou 21. La leucémie secondaire à l'emploi d'inhibiteurs des topoisomérases se manifeste généralement dans un court délai (de 6 mois à 5 ans) et est associée à des translocations mettant en jeu les chromosomes 11 ou 21.

Suivant cette analyse des plus récentes, le risque cumulé de LAM ou de SMD était de 0,27 % après 3 ans (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,14 à 0,40 %), de 0,46 % après 5 ans (IC à 95 % de 0,28 à 0,65 %) et de 0,55 % après 8 ans (IC à 95 % de 0,33 à 0,78 %) chez les 7 110 patientes qui avaient reçu de l'épirubicine. La fréquence de LAM ou de SMD augmentait avec la dose d'épirubicine administrée à chaque cycle et la dose cumulée. Ainsi, pendant l'essai MA.5, cette fréquence s'établissait à 1,1 % au bout de 5 ans chez les sujets qui avaient reçu des doses élevées d'épirubicine (120 mg/m²), et aucun cas supplémentaire n'a été observé durant les 5 années suivantes (années 6 à 10 du suivi de 10 ans).

Depuis la fin de ces analyses, soit jusqu'en septembre 2003 inclusivement, des déclarations spontanées de LAM et de SDM 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, deux cas de LAM sont survenus dans le cadre de 10 essais portant sur le traitement du cancer du sein avancé (3 061 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.

Fonction cardiaque

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

Manifestations de toxicité aiguë : Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité de l'épirubicine sont surtout la tachycardie sinusale et/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.

Manifestations de toxicité tardive : Les manifestations de cardiotoxicité tardive surviennent habituellement vers la fin du traitement ou dans un délai de 2 à 3 mois au terme de celui-ci, mais on a également fait état d'effets tardifs observés de plusieurs mois à quelques années après le traitement. La cardiomyopathie tardive se manifeste par la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) 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'ICC 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 FÉVG 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 FÉVG, mentionnons l'angiographie isotopique MUGA (ventriculographie scintigraphie 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 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 FÉVG par angiographie isotopique ou échocardiographique, 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 congestive et/ou la myocardiopathie peuvent survenir plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par Chlorhydrate d'épirubicine.

Étant donné le risque de myocardiopathie, la dose d'épirubicine cumulée ne doit généralement pas dépasser l'intervalle des 900 à 1 000 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 les anthracyclines ou les anthracénone, et l'emploi concomitant d'autres médicaments ayant le pouvoir de supprimer la contractilité cardiaque. La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement attentive si la dose cumulée est élevée ou en présence de facteurs de risque. Bien que les manifestations de cardiotoxicité puissent se produire à des doses cumulées moins élevées en présence comme en l'absence de facteurs de risque cardiaque, leur survenue est plus probable après l'administration de faibles doses cumulées quand le patient présente de tels facteurs de risque.

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

L'insuffisance cardiaque secondaire à l'emploi d'anthracyclines est souvent réfractaire aux démarches thérapeutiques ou physiques habituelles. Le diagnostic clinique rapide de l'insuffisance cardiaque d'origine médicamenteuse est donc essentiel. Les mesures thérapeutiques comprennent l'administration de digitaline, de diurétiques et de vasodilatateurs périphériques ainsi que l'adoption d'un régime hyposodé et le repos au lit. De graves manifestations de toxicité cardiaque peuvent survenir subitement sans altération annonciatrice sur l'ECG. Il est conseillé de réaliser un ECG, une échocardiographie ou une angiographie isotopique (MUGA) avant de commencer le traitement, puis quand la dose cumulée atteint 650 mg/m², 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 S-T et les arythmies survenant jusqu'à deux 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 myocardiopathie secondaire à l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine 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 qu'elles peuvent tolérer. Si les résultats des examens révèlent un changement de l'état cardiaque imputable à l'emploi de Chlorhydrate d'épirubicine, il importe de peser soigneusement les avantages liés à la poursuite du traitement et les risques de lésion cardiaque irréversible.

Hématotoxicité

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

Si l'on observe le schéma posologique recommandé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), la leucopénie est passagère, atteint son nadir de 10 à 14 jours après le traitement et aura généralement cédé le 21^e jour. Pendant le traitement par Chlorhydrate d'épirubicine, la numération leucocytaire peut descendre jusqu'à 1 000/mm³.

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

Le Chlorhydrate d'épirubicine peut potentialiser la toxicité d'autres antinéoplasiques et celle de la radiothérapie pour le myocarde, les muqueuses et la peau. Avant de recevoir le Chlorhydrate d'épirubicine, 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., ≥ 90 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines) entraîne des effets indésirables généralement semblables à ceux des doses standard (< 90 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines), elle peut causer une neutropénie et une stomatite ou une mucosite plus graves. L'emploi de cet agent à fortes doses exige donc une attention particulière, compte tenu du risque de complications cliniques dues à une dépression profonde de la fonction médullaire.

Fonction hépatique

L'épirubicine est largement métabolisée par le foie et éliminée principalement par les voies hépatobiliaires. Il faut doser la bilirubine sérique totale et l'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 faut doser la créatinine sérique avant et pendant l'administration d'épirubicine. L'ajustement de la posologie est nécessaire en présence d'une créatininémie > 5 mg/dL (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Grossesse :

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

L'épirubicine ne doit être employée chez la femme enceinte que si les avantages attendus du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus. S'il faut administrer le Chlorhydrate d'épirubicine à une femme enceinte ou que la patiente devienne 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire :

Le premier traitement par Chlorhydrate d'épirubicine exige la mise sous observation du patient et une surveillance biologique exhaustive. À l'instar de celui des autres agents cytotoxiques, le Chlorhydrate d'épirubicine peut en effet causer une hyperuricémie secondaire 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 qui s'imposent pour corriger l'hyperuricémie. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et l'emploi d'allopurinol en vue de prévenir l'hyperuricémie peuvent réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

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

Renseignements destinés au patient

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

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

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**).

Aperçu des effets indésirables au médicament

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 troisième semaine de traitement.

Effets locaux : L'extravasation de Chlorhydrate d'épirubicine pendant son administration peut occasionner une cellulite grave, une vésication, une douleur

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

Système sanguin : La leucopénie et/ou la granulocytopenie (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 de sang périphérique et/ou de facteurs de croissance des globules blancs). La thrombocytopenie et l'anémie sont également possibles. Les conséquences cliniques d'une dépression médullaire profonde comprennent la fièvre, l'infection, la septicémie, le choc septique, l'hémorragie, l'hypoxie tissulaire et la mort.

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

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

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 congestive.

Yeux : conjonctivite et kératite.

Autres : infection, leucémie aiguë lymphoïde, leucémie aiguë myéloïde.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Réactions indésirables lors du traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué :

Manifestations survenues en cours d'étude

Deux études portant sur des schémas thérapeutiques d'association incluant l'épirubicine [études MA.5 et GFEA-05 (FASG-05) ; voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Essais portant sur le cancer du sein peu évolué** dans la monographie du produit complètes] ont permis d'obtenir des données intégrées sur l'innocuité du traitement en présence de cancer du sein peu évolué. Sur les 1 260 participantes à ces études, 620 ont reçu un schéma associant de fortes doses d'épirubicine (FEC-100 et CEF-120), 280, celui qui associait de plus faibles doses de cet agent (FEC-50) et 360 ont reçu l'association CMF. Aucun antiémétique à action spécifique sur la sérotonine ni facteur de croissance des globules blancs n'a été utilisé pendant ces études. Les effets indésirables aigus pertinents sur le plan clinique sont résumés au Tableau 1.

Effet indésirable	Pourcentage de patientes					
	FEC-100/CEF-120 (n = 620)		FEC-50 (n = 280)		CMF (n = 360)	
	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4
Système sanguin						
Leucopénie	80,3	58,6	49,6	1,5	98,1	60,3
Neutropénie	80,3	67,2	53,9	10,5	95,8	78,1
Anémie	72,2	5,8	12,9	0	70,9	0,9
Thrombo-cytopenie	48,8	5,4	4,6	0	51,4	3,6
Système endocrinien						
Aménorrhée	71,8	0	69,3	0	67,7	0
Bouffées vasomotrices	38,9	4,0	5,4	0	69,1	6,4
Organisme entier						
Léthargie	45,8	1,9	1,1	0	72,7	0,3
Fièvre	5,2	0	1,4	0	4,5	0
Appareil digestif						
Nausées/vomissements	92,4	25,0	83,2	22,1	85,0	6,4
Mucosite	58,5	8,9	9,3	0	52,9	1,9
Diarrhée	24,8	0,8	7,1	0	50,7	2,8
Anorexie	2,9	0	1,8	0	5,8	0,3
Infection						
Infection	21,5	1,6	15,0	0	25,9	0,6
Neutropénie fébrile	n.d.	6,1	0	0	n.d.	1,1
Yeux						
Conjonctivite, kératite	14,8	0	1,1	0	38,4	0
Peau						
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 : associations 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.						

Manifestations indésirables tardives

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

Effet indésirable	Pourcentage de patientes		
	FEC-100/CEF-120 (n = 620)	FEC-50 (n = 280)	CMF (n = 360)
Manifestations cardiaques			
Chute asymptomatique de la FÉVG	1,8	1,4	0,8
ICC	1,5	0,4	0,3
LAM et SMD			
LAM	0,8	0	0,3
MDS	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 cinq premières années de suivi, deux cas de leucémie aiguë lymphoïde (LAL) ont également été observés chez des patientes recevant de l'épirubicine. Toutefois, aucune relation causale claire n'a pu être établie entre l'emploi d'anthracyclines comme l'épirubicine et la LAL.

Durant la période de suivi de 10 ans de l'étude GFEA-05 (FASG-05), la fréquence globale de manifestations cardiaques chez les patientes traitées au moyen du schéma FEC-100 est demeurée semblable à celle qui a été observée chez les patientes traitées à l'aide du schéma FEC-50. Cependant, on a signalé deux 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) parmi les patientes du groupe FEC-100. Aucun nouveau cas d'ICC retardée n'a été signalé. La fréquence de l'ICC 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 deux patientes atteintes d'ICC parmi les 85 patientes évaluées qui ont reçu le schéma FEC-100. La fonction cardiaque n'a fait l'objet d'aucune surveillance après 5 années de suivi dans le cadre de l'étude MA.5.

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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 ou 2 jours après l'administration du médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

L'emploi de la cimétidine pendant sept jours à partir du cinquième 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 leucopoièse 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.

Dysfonction hépatique : Comme le Chlorhydrate d'épirubicine 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 µmol/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 > 51 µmol/L ou que le taux d'ASAT est > 4 fois plus élevé que la LSN, il faut administrer le quart (¼) de la dose de départ recommandée.

Il ne faut pas administrer d'épirubicine en présence d'atteinte hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Dysfonction rénale : Bien que l'on ne puisse faire aucune recommandation posologique précise, compte tenu du manque de données au sujet des patients présentant une atteinte 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 la moelle osseuse est envahie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les doses initiales et les schémas standards ont déjà été employés chez les personnes âgées.

Cancer du sein :

Traitement adjuvant du cancer du sein peu évolué

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

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

Cancer du sein métastatique

Monothérapie : Employé seul en présence de cancer du sein métastatique touchant l'adulte, le 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, une fois par semaine, entraîne moins d'effets toxiques graves que celle de doses plus élevées à intervalles de trois 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 poumon à petites cellules :

Monothérapie : Employé seul, le Chlorhydrate d'épirubicine 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 poumon non à petites cellules :

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

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

Lymphome non hodgkinien :

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

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

Maladie de Hodgkin :

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

Cancer ovarien :

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 à 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 à 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 à 4 semaines, dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire.

Cancer de l'estomac :

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

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

Administration

L'administration prudente de Chlorhydrate d'épirubicine permettra de réduire au minimum le risque d'infiltration périverneuse. Elle peut également réduire le risque de réactions localisées telles que l'urticaire et les traînées rouges sur le trajet des veines. Au cours de l'administration intraveineuse de Chlorhydrate d'épirubicine, 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 symptômes d'extravasation se manifestent, il faut interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion pour la reprendre dans une autre veine. En cas d'extravasation sous-cutanée connue ou présumée, les étapes suivantes sont recommandées :

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

Il est recommandé d'injecter le Chlorhydrate d'épirubicine lentement dans une tubulure où coule librement une solution de chlorure de sodium, USP (à 0,9 %) 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 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 survenir en l'absence de douleur.

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

On a déjà associé le Chlorhydrate d'épirubicine 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 du Chlorhydrate d'épirubicine en toute sécurité, se reporter à la rubrique 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 dans un délai de 7 à 14 jours. Le traitement du surdosage aigu comprend l'hospitalisation du patient en cas de dépression médullaire profonde, la transfusion de plaquettes et de granulocytes, l'administration d'antibiotiques et le traitement symptomatique de la mucosite.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, 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 périméridienne, 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 immunodépresseives, 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'épirubicine en doses d'efficacité équivalente entraîne moins d'effets indésirables graves non hématologiques, tels que les vomissements et l'inflammation des muqueuses, que ceux de la doxorubicine.

Essais portant sur le cancer du sein peu évolué

Dans le cadre de deux 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 la section **ESSAIS CLINIQUES** dans la monographie du produit complète pour obtenir une description détaillée des études et des résultats globaux; voir également **EFFETS INDÉSIRABLES**.)

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

L'étude GFEA-05 (FASG-05) portait sur l'emploi de 100 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 clé MA.5, le recours au modèle de régression des hasards proportionnels de Cox a permis de constater que le nombre de ganglions atteints a globalement une grande valeur prévisionnelle quant aux résultats du traitement ($p = 0,0001$) (risque relatif conditionnel de 1,7 selon que le nombre de ganglions touchés est de ≥ 4 ou de < 3). Des tendances non significatives indiquent que le schéma CEF pourrait être supérieur au schéma CMF chez les patientes ayant ≥ 4 ganglions atteints, mais pas chez celles qui n'en ont pas < 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 deux 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 consulter également la section **ESSAIS CLINIQUES** dans la monographie du produit complète). Néanmoins, les SSR liées aux schémas CEF et CMF s'élevaient respectivement à 68 et à 62 % chez les patientes n'ayant pas < 3 ganglions atteints, alors qu'elles étaient de 52 et de 39 % chez celles dont ≥ 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 la section **ESSAIS CLINIQUES** dans la monographie du produit complète). Dans le cadre de l'étude MA.5, la durée médiane du suivi a été de 8,8 ans (de 0,2 à 12,1 ans) et de 8,7 ans (de 0,7 à 12,1 ans) dans les groupes de traitement CEF et CMF, respectivement. Pendant l'étude MA.5, le schéma CEF-120 s'est révélé supérieur au schéma CMF au chapitre de la SSR, tant sur 5 ans que sur 10 ans de suivi. La réduction globale du risque de récurrence a été de 24 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. Le schéma CEF-120 contenant de l'épirubicine s'est également traduit par une meilleure SG sur 5 et 10 ans de suivi que le schéma CMF. La réduction globale du risque relatif de mortalité était de 29 % sur 5 ans et de 18 % sur 10 ans.

Pharmacocinétique

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

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

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

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le Chlorhydrate d'épirubicine injectable doit être réfrigéré (à une température allant de 2 à 8 °C), à l'abri de la lumière, et conservé dans son emballage d'origine jusqu'à l'emploi. Jeter tout reste de solution.

Le contenu du flacon grand format pour pharmacies doit être administré dans les huit heures suivant l'ouverture du flacon à cause du risque de contamination microbienne.

Incompatibilité

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

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparation et manipulation

1. Le personnel doit avoir reçu la formation nécessaire quant aux techniques de reconstitution et de manipulation du produit. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce produit.

2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être réalisée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II), et le plan de travail doit être recouvert de papier absorbant jetable, doublé de plastique.
3. Le personnel qui prépare la solution d'épirubicine doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. En cas de contact entre la solution d'épirubicine et la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la région touchée à l'eau et au savon ou au bicarbonate de soude. Ne pas frotter la peau avec une brosse et toujours se laver les mains après avoir retiré les gants.
4. Si le produit entre en contact avec les yeux, tenir ouverte la paupière de l'œil touché et rincer abondamment à grande eau 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.

Instructions relatives à l'emploi de flacons grand format pour pharmacies

L'usage des flacons grand format pour pharmacies doit être réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu d'admission de produits pour administration intraveineuse. Le flacon grand format ne doit être perforé 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 d'administration stérile. L'emploi répété d'une seringue pourvue d'une aiguille est déconseillé à cause du risque de fuites et de contamination microbienne ou particulaire.

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

Mise aux rebuts

1. Éviter tout contact avec la peau et toute inhalation de particules présentes dans l'air en utilisant des gants de PVC et des blouses et masques jetables.
2. Les aiguilles, seringues, flacons et autres matières entrés en contact avec l'épirubicine doivent être déposés dans des sacs de plastique qui seront scellés et porteront la mention « Déchets dangereux ». Incinérer à une température d'au moins 1 000 °C. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont fermés hermétiquement.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, l'ajout d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu du flacon permet de détoxifier le chlorhydrate d'épirubicine. La quantité de solution ajoutée doit être suffisante pour que l'épirubicine se décolore. Il faut prendre soin de purger le flacon pour éviter l'accumulation de pression due à la libération du chlore gazeux. Les flacons ainsi traités doivent être mis aux rebuts de manière sûre.

Aiguilles, seringues, équipement jetable et réutilisable :

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

Déversement et contamination :

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Chlorhydrate d'épirubicine injectable est offert en fioles de verre de 25 mL et en flacons de verre de 100 mL. La teneur de chaque fiole et flacon en chlorhydrate d'épirubicine est de 2 mg/mL.

Les fioles de 25 mL sont emballées et distribuées dans des boîtes contenant une fiole.

Les flacons grand format pour pharmacies de 100 mL sont emballés et distribués dans des boîtes contenant un flacon.

REMARQUE :

L'EMPLOI DES FLACONS GRAND FORMAT POUR PHARMACIES EST RÉSERVÉ AUX HÔPITAUX AYANT UN PROGRAMME RECONNU D'ADMISSION DE PRODUITS POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE. LE FLACON GRAND FORMAT NE DOIT ÊTRE PERFORÉ 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 fuites et de contamination microbienne ou particulaire.

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

Composition

Le Chlorhydrate d'épirubicine injectable est une solution stérile rouge orangé prête à l'emploi. Le produit est offert en fioles et en flacons de verre sous forme de solution isotonique, dosée à 2 mg/mL et exempte d'agent de conservation.

CP124525 Fioles de 25 mL – Un mL contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine Ph. Eur.; 9 mg de chlorure de sodium, USP; de l'eau pour injection, USP q.s. et de l'acide chlorhydrique, NF q.s. pour l'ajustement du pH.

CP1245B1 Flacons de 100 mL – Un mL contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine Ph. Eur.; 9 mg de chlorure de sodium, USP; de l'eau pour injection, USP q.s. et de l'acide chlorhydrique, NF q.s. pour l'ajustement du pH.