

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrÉPIRUBICINE POUR INJECTION

2 mg/mL

(2 mg de chlorhydrate d'épirubicine / mL)

Stérile

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 20 août 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 176954

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	19
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	30
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

PrÉPIRUBICINE POUR INJECTION

2 mg/mL

(2 mg de chlorhydrate d'épirubicine / mL)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

AVERTISSEMENT

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE PAR UN MÉDECIN CONNAISSANT BIEN L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASIQUES (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). NUMÉRATION GLOBULAIRE ET DOSAGE DES ENZYMES HÉPATIQUES DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉS RÉGULIÈREMENT PENDANT LE TRAITEMENT. UNE TOXICITÉ CARDIAQUE IRRÉVERSIBLE PEUT SE PRODUIRE SI LA DOSE CUMULATIVE APPROCHE LES 1000 mg/m². ON RECOMMANDE DE SURVEILLER LA FONCTION CARDIAQUE CHEZ TOUT PATIENT AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE MEDIASTINALE, DE MÊME QUE CHEZ CEUX QUI ONT DÉJÀ REÇU UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU ANTHRACÈNE, QUI SOUFFRENT DE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU ENCORE QUI ONT DÉJÀ REÇU UNE DOSE CUMULATIVE ANTÉRIEURE D'ÉPIRUBICINE SUPÉRIEURE À 650 mg/m².

DES CAS DE LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOBLASTIQUE (LAM) SECONDAIRE, PRÉCÉDÉE OU NON D'UNE PHASE PRÉLEUCEMIQUE (SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES [SMD]), ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES SUJETS TRAITÉS PAR DES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE. LE RISQUE CUMULATIF DE LAM OU DE SMD ASSOCIÉS AU TRAITEMENT A ÉTÉ ESTIMÉ À 0,27 % APRÈS 3 ANS, À 0,46 % APRÈS 5 ANS ET À 0,55 % APRÈS 8 ANS CHEZ 7110 PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN EN PHASE PRÉCOCE QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT D'APPOINT CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Solution stérile pour injection contenant 2 mg/mL	Sans objet. <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le chlorhydrate d'épirubicine a été employé avec succès seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, afin de produire une régression de divers types de tumeurs comme le lymphome et le cancer du poumon, du sein, de l'ovaire ou de l'estomac.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION (chlorhydrate d'épirubicine) est recommandée dans le traitement du cancer du sein métastatique.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut également être employée dans le traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce chez la femme non ménopausée ou en péri-ménopause.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est aussi recommandée en présence de cancer du poumon à petites cellules (localisé ou 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.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'épirubicine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du produit, à d'autres anthracyclines ou aux anthracènediones, comme le chlorhydrate de doxorubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone, ou encore à la mitomycine C;
- dépression médullaire marquée et persistante, consécutive à l'emploi d'autres antinéoplasiques ou à une radiothérapie antérieure;
- dysfonctionnement hépatique grave;
- insuffisance myocardique grave;
- antécédents récents d'infarctus du myocarde;
- arythmies graves;
- antécédents de cardiopathie grave;
- traitement antinéoplasique antérieur comprenant l'administration d'épirubicine et/ou d'une autre anthracycline ou d'anthracènediones jusqu'à concurrence de la dose cumulative 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 1000 mg/m². LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE CHEZ TOUT PATIENT AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU UNE ANTHRACÈNE, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU SI LES DOSES CUMULÉES D'ÉPIRUBICINE ADMINISTRÉES ANTÉRIEUREMENT ÉTAIENT SUPÉRIEURES À 650 mg/m².

- DES CAS DE LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOBLASTIQUE (LAM) SECONDAIRE, PRÉCÉDÉS OU NON D'UNE PHASE PRÉLEUCÉMIQUE (SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES [SMD]), ONT ÉTÉ RAPPORTÉS 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 % APRÈS 3 ANS, À 0,46 % APRÈS 5 ANS ET À 0,55 % APRÈS 8 ANS CHEZ 7110 PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN PEU ÉVOLUÉ QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT ADJUVANT CONTENANT DE L'ÉPIRUBICINE.
- 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 entraîner des manifestations rapides (toxicité aiguë) ou tardives (toxicité retardée).

Toxicité aiguë : La cardiotoxicité immédiate de l'épirubicine se manifeste surtout par de la tachycardie sinusale ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ÉCG), comme des modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Des tachyarythmies, y compris des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie ont également été signalées, de même qu'un bloc auriculoventriculaire et un bloc de branche. En général, ces effets ne sont pas annonciateurs de manifestations toxiques tardives subséquentes, sont rarement graves sur le plan clinique et ne constituent pas un motif d'interruption du traitement.

Toxicité tardive : Les manifestations cardiotoxiques tardives surviennent habituellement vers la fin du traitement ou dans les 2 à 3 mois après la fin de ce dernier, mais on a également fait état d'effets tardifs observés de plusieurs mois à quelques années après le traitement. La myocardiopathie tardive se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) et/ou par des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (IC) comme la

dyspnée, l'œdème pulmonaire, l'œdème déclive, la cardiomégalie et l'hépatomégalie, l'oligurie, l'ascite, l'épanchement pleural et le bruit de galop. L'IC menaçant le pronostic vital est la forme la plus grave de myocardiopathie associée à l'emploi des anthracyclines et constitue la manifestation toxique limitant la dose cumulative pour ce type de médicament.

Afin de réduire le risque d'atteinte cardiaque grave, on doit évaluer la fonction cardiaque du patient avant le début du traitement, puis la surveiller pendant toute la durée du traitement ensuite. On peut réduire ce risque en mesurant régulièrement la FÉVG pendant le traitement et en interrompant immédiatement l'administration d'épirubicine dès le premier signe d'altération fonctionnelle. Parmi les méthodes d'évaluation quantitative convenant à la mesure répétée de la FÉVG, mentionnons l'angiographie isotopique multiplan (MUGA) et l'échocardiographie. On recommande d'évaluer la fonction cardiaque initiale en recourant d'une part à l'ÉCG, puis à l'angiographie MUGA ou à l'échocardiographie d'autre part, en particulier si le patient présente des facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la FÉVG par angiographie isotopique ou échographie, surtout si la dose cumulative 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 myocardiopathie peuvent survenir plusieurs semaines après l'interruption du traitement par l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION.

Compte tenu du risque de myocardiopathie, la dose cumulative d'épirubicine ne doit généralement pas dépasser 900 à 1000 mg/m². Les facteurs de risque de cardiotoxicité comprennent les maladies cardiovasculaires évolutives ou latentes, les antécédents de radiothérapie ou la radiothérapie médiastinale ou péricardique concomitante, les antécédents de traitement par anthracyclines ou anthracènediones et l'emploi concomitant d'autres médicaments ayant la capacité de supprimer la contractilité cardiaque ou ayant des effets cardiotoxiques. L'épirubicine et les autres anthracyclines ne doivent pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques, sauf si la fonction cardiaque du patient fait l'objet d'une étroite surveillance.

Les patients qui reçoivent une anthracycline après l'interruption d'un traitement comprenant un autre agent cardiotoxique peuvent également être plus exposés au risque de toxicité cardiaque, en particulier s'il s'agissait d'un agent possédant une longue demi-vie, comme par exemple le trastuzumab. En effet, la demi-vie rapportée du trastuzumab est d'environ 28 à 38 jours, aussi cet agent peut-il demeurer dans la circulation jusqu'à 27 semaines durant. Par conséquent, le médecin doit si possible éviter l'administration d'anthracyclines pendant une période allant jusqu'à 27 semaines après l'interruption d'un traitement par le trastuzumab. En cas contraire, on recommande que la fonction cardiaque du patient soit surveillée de près.

La fonction cardiaque doit être surveillée de très près si la dose cumulative est élevée ou que le patient présente des facteurs de risque. En effet, bien que les manifestations cardiotoxiques de l'épirubicine puissent se produire à des doses cumulatives moins élevées en présence comme en l'absence de facteurs de risque cardiaque, leur survenue est plus probable après l'administration de faibles doses cumulatives quand le patient présente de tels facteurs de risque.

D'après les données actuelles, il semble que la cardiotoxicité des médicaments de la classe des anthracyclines et des anthracènes soit cumulative. Par conséquent, le risque d'effet cardiotoxique

après l'administration d'une faible dose totale d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est plus élevé chez les patients qui ont déjà reçu d'autres anthracyclines ou anthracènes que chez ceux qui n'en ont jamais reçu. Il faut donc surveiller étroitement l'état de ces patients. L'établissement de la dose totale d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION doit tenir compte des composés apparentés (doxorubicine, daunorubicine et anthracènes) administrés en concomitance ou antérieurement, ainsi que des antécédents de radiothérapie médiastinale.

L'insuffisance cardiaque secondaire à l'emploi d'anthracyclines résiste souvent aux mesures 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 digitaliques, de diurétiques et de vasodilatateurs périphériques ainsi que l'adoption d'un régime hyposodé et le repos au lit. De graves manifestations cardiotoxiques peuvent survenir subitement sans altération annonciatrice à l'ÉCG. On conseille donc d'effectuer un ÉCG, une échocardiographie ou une angiographie isotopique (MUGA) initiaux, ainsi qu'avant l'administration de chaque dose ou cycle supplémentaires une fois que la dose cumulative a atteint 650 mg/m^2 . Les modifications passagères de l'ÉCG, 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 d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, ne sont actuellement pas considérées comme des indications justifiant l'arrêt du traitement.

D'après les clichés obtenus 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 d'identifier coup sur coup les personnes sur le point d'atteindre la dose cumulative 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 l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, il faut alors soupeser soigneusement les avantages liés à la poursuite du traitement et les risques de lésions cardiaques irréversibles.

Hématotoxicité

La fonction hématologique doit être surveillée de près, car l'épirubicine peut entraîner une dépression médullaire, laquelle touche surtout les leucocytes. Un bilan hématologique, comprenant une formule leucocytaire, doit être effectué 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 l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, la numération leucocytaire peut descendre jusqu'à $1000/\text{mm}^3$.

Il faut également surveiller la numération des érythrocytes et des plaquettes, qui peut elle aussi diminuer. La toxicité hématologique peut nécessiter une diminution de la dose, le report ou l'interruption du traitement. Une dépression persistante de la fonction médullaire peut se traduire par des infections ou une hémorragie.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut potentialiser la toxicité des autres antinéoplasiques et celle de la radiothérapie envers le myocarde, les muqueuses et la peau. Avant de recevoir de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, le patient doit s'être remis des effets toxiques aigus (comme la stomatite, la neutropénie, la thrombocytopénie et les infections généralisées) de tout traitement cytotoxique antérieur.

Si l'administration de fortes doses d'épirubicine (p. ex. ≥ 90 mg/m² aux 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 cependant causer une neutropénie et une stomatite ou une mucosite plus graves. L'emploi de cet agent à fortes doses exige donc une attention particulière, en raison du risque de complications cliniques dues à une dépression profonde de la fonction médullaire.

Effets immunodépresseurs/Vulnérabilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou atténués chez un patient dont le système immunitaire est affaibli en raison d'un traitement par l'épirubicine ou un autre agent chimiothérapeutique peut entraîner une infection grave, voire mortelle. L'immunisation à l'aide de vaccins vivants doit être évitée chez les patients qui reçoivent de l'épirubicine. L'administration de vaccins morts ou atténués n'est pas proscrite, mais la réponse à ce type de vaccin peut être plus faible qu'en temps normal.

Fonction hépatique

L'épirubicine est largement métabolisée par le foie et est éliminée principalement par les voies hépatobiliaires. La bilirubine sérique totale et l'AST doivent être mesurées avant et pendant l'administration d'épirubicine. En effet, les patients qui présentent une élévation des taux de bilirubine ou d'AST peuvent éliminer le médicament plus lentement, d'où une toxicité générale plus grande. On recommande donc d'employer des doses plus faibles chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'épirubicine ne doit pas être administrée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction rénale

La créatinine sérique doit être mesurée avant et pendant le traitement. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients dont la créatinine sérique est > 5 mg/dl (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Leucémie secondaire

Des cas de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique (syndromes myélodysplasiques [SMD]), ont été signalés chez des sujets traités par des protocoles 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 II sous EFFETS INDÉSIRABLES).

Le risque quantitatif de LAM (comprenant le SMD) consécutif au traitement par l'épirubicine ou par un protocole contenant de l'épirubicine a été évalué par l'analyse de données recueillies de

manière prospective après la tenue de 19 études avec répartition aléatoire portant sur le traitement d'appoint 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 *Études sur le cancer du sein de stade précoce* dans la section **ESSAIS CLINIQUES**). Ainsi en date du 31 décembre 2001, 28 (0,39 %) des 7110 patientes évaluables qui avaient reçu de l'épirubicine avaient été touchées par la LAM ou un SMD. D'autres formes de leucémie ont été diagnostiquées chez 4 autres patientes, à savoir 3 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 1 cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC). L'intervalle entre le début du traitement d'appoint et le diagnostic de LAM ou de SMD allait de 8 à 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 survient généralement après un court délai (de 6 mois à 5 ans) et est associée à des translocations mettant en jeu les chromosomes 11 ou 21.

D'après cette analyse des plus récentes, le risque cumulatif de LAM ou de SMD chez les 7110 patientes qui avaient reçu de l'épirubicine était de 0,27 % après 3 ans (IC₉₅ % de 0,14 % à 0,40 %), de 0,46 % après 5 ans (IC₉₅ % de 0,28 % à 0,65 %) et de 0,55 % après 8 ans (IC₉₅ % de 0,33 % à 0,78 %). La fréquence de LAM ou de SMD a augmenté avec la dose d'épirubicine administrée à chaque cycle, de même qu'avec la dose cumulative. Ainsi, dans l'essai MA.5 par exemple, 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).

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 deux affections ont été signalés dans la documentation 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 (3061 patientes, suivi allant jusqu'en mars 1999). Cependant, en raison 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

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION ne doit pas être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée

Une grave nécrose tissulaire localisée peut survenir en cas d'extravasation de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION pendant la perfusion. L'extravasation, accompagnée ou non d'une sensation de picotement ou de brûlure, peut survenir même si le sang remonte librement dans la tubulure de perfusion lorsqu'on tire le piston de la seringue (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En cas de signes ou symptômes d'extravasation, interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion, puis recommencer dans une autre veine.

De même qu'avec les autres agents cytotoxiques, des cas de thrombophlébite et d'accidents thromboemboliques, dont certains cas d'embolie pulmonaire (parfois mortels), ont été signalés par suite de l'emploi d'épirubicine.

Le chlorhydrate d'épirubicine possède un pouvoir mutagène, clastogène et cancérigène chez l'animal, et son emploi a été associé à l'augmentation du risque de leucémie secondaire (LAM) dans des essais cliniques portant sur le traitement d'appoint du cancer du sein (voir EFFETS INDÉSIRABLES). En outre, l'administration d'épirubicine peut entraîner des altérations chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. Les hommes qui reçoivent cet agent doivent donc utiliser une méthode de contraception efficace.

L'emploi de l'épirubicine peut provoquer une aménorrhée ou une ménopause précoce chez les femmes qui ne sont pas encore ménopausées.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION colore les urines en rouge pendant 1 ou 2 jours après son administration. Il faut avertir le patient de la survenue de cet effet pendant le traitement.

Emploi durant la grossesse

Aucune donnée probante ne permet de conclure que l'épirubicine a des effets défavorables sur la fécondité de l'être humain ou des effets tératogènes. Toutefois, administré en fortes doses, le chlorhydrate d'épirubicine est embryotoxique et tératogène chez la rate, et embryotoxique et abortif chez la lapine. Comme aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte, on doit conseiller à toute femme capable procréer d'éviter de tomber enceinte. Les femmes traitées par l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

L'épirubicine ne doit être employée chez la femme enceinte que si les avantages potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus. S'il faut administrer de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION à une femme enceinte ou que la patiente devient gravide pendant le traitement, on doit l'informer des risques possibles pour le fœtus. Enfin, il faut avertir les mères sous traitement par ÉPIRUBICINE POUR INJECTION de ne pas donner le sein pendant qu'elles reçoivent ce médicament.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le traitement initial par l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION exige la mise sous observation du patient et une surveillance exhaustive des paramètres de laboratoire. En effet, comme les autres agents cytotoxiques, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut causer une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules néoplasiques. 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 hydratation appropriée, l'alcalinisation des urines et l'emploi d'allopurinol en vue de prévenir l'hyperuricémie peuvent réduire les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION n'est pas un agent antimicrobien.

Renseignements à transmettre au patient

Le patient doit être informé des effets indésirables connus qu'il peut éprouver durant l'administration de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, y compris les manifestations dues à la cardiotoxicité du produit, 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 diverses options chimiothérapeutiques qui s'offrent au patient, afin de lui permettre 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 examiner avec son patient les informations présentées dans la troisième partie, sous RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets toxiques limitant la dose d'épirubicine sont la dépression médullaire et la cardiotoxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les autres effets observés sont les suivants :

Peau et annexes cutanées : Une alopecie réversible, partielle ou totale, survient chez la plupart des patients. L'alopecie et, chez l'homme, l'arrêt de la croissance de la barbe sont habituellement réversibles. Du reste, il se peut que l'administration d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION entraîne la recrudescence d'un effet cutané associé à une radiothérapie antérieure. Effets toxiques locaux, éruptions cutanées, démangeaisons et altérations cutanées sont également possibles.

Appareil digestif : La plupart des patients ont des épisodes de nausées et de vomissements aigus fréquents, mais ces effets peuvent être atténués au moyen d'un traitement antiémétique. Des cas de mucosite (stomatite et œsophagite) ont été signalés 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 disparaît au bout de la troisième semaine de traitement.

Effets locaux : L'extravasation d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION pendant l'administration peut occasionner une cellulite grave, une vésication, une douleur locale et une nécrose tissulaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des stries érythémateuses et/ou une urticaire transitoire sur le trajet de la veine proximale au point d'injection peuvent survenir. L'injection dans une veine de petit calibre ou l'injection répétée dans la même veine peuvent entraîner une sclérose veineuse. Le respect des recommandations concernant l'administration peut réduire le risque de phlébite ou de thrombophlébite au point d'injection (voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Hématologie : Limitant la dose, les principales manifestations aiguës de la toxicité médullaire et hématologique de l'épirubicine sont une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) dose-dépendantes réversibles. Ces deux manifestations étant habituellement plus prononcées après l'administration de fortes doses, il peut alors être nécessaire de soutenir la fonction médullaire, par exemple en procédant à une transfusion de cellules souches périphériques et/ou

de facteurs stimulant la formation de colonies. Thrombocytopenie, anémie, pancytopenie ou neutropénie fébrile peuvent également être observées. 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 thromboembolie, de sepsis/septicémie, de choc septique, de fièvre et de malaises ou d'asthénie ont été signalés après l'administration de chlorhydrate d'épirubicine.

D'autres effets indésirables associés au traitement ont été observés qui touchaient les structures suivantes :

Système endocrinien : aménorrhée et bouffées de chaleur.

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

Yeux : conjonctivite et kératite.

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

Effets indésirables observés au cours du traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Deux études portant sur des schémas thérapeutiques d'association incluant de l'épirubicine (études MA.5 et GFEA-05 [FASG-05], voir *Études sur le cancer du sein de stade précoce* dans la section **ESSAIS CLINIQUES**) ont permis d'obtenir des données intégrées sur l'innocuité du traitement chez les femmes souffrant d'un cancer du sein peu évolué. Sur les 1260 patientes ayant participé à ces études, 620 ont reçu le protocole comprenant les plus fortes doses d'épirubicine (FEC-100 et CEF-120), 280 ont reçu le protocole comprenant les doses les plus faibles (FEC 50) et 360 ont reçu le protocole CMF. Aucun antiémétique à action spécifique sur la sérotonine ni facteur stimulant la formation de colonies n'ont été utilisés pendant ces essais. Le tableau I ci-dessous présente un sommaire des effets indésirables aigus d'importance clinique observés dans ces essais.

Tableau I — Effets indésirables aigus d'importance clinique observés chez des patientes souffrant de cancer du sein de stade précoce.

Effet indésirable	Pourcentage de patientes					
	FEC-100/CEF-120 (N = 620)		FEC-50 (N = 280)		CMF (N = 360)	
	Grades 1-4	Grades 3/4	Grades 1-4	Grades 3/4	Grades 1-4	Grades 3/4
Hématologie						
Leucopénie	80,3	58,6	49,6	1,5	98,1	60,3
Neutropénie	80,3	67,2	53,9	10,5	95,8	78,1
Anémie	72,2	5,8	12,9	0	70,9	0,9
Thrombocytopénie	48,8	5,4	4,6	0	51,4	3,6
Système endocrinien						
Aménorrhée	71,8	0	69,3	0	67,7	0
Bouffées de chaleur	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 et 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	DM	6,1	0	0	DM	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
Éruptions/démangeaisons cutanées	8,9	0,3	1,4	0	14,2	0
Altérations cutanées	4,7	0	0,7	0	7,2	0

FEC & CEF = cyclophosphamide + épirubicine + fluorouracile

CMF = cyclophosphamide + méthotrexate + fluorouracile

DM = données manquantes

Des modifications de grade 1 ou 2 des taux de transaminases ont été observées, plus fréquentes avec le protocole CMF qu'avec le protocole CEF.

Effets indésirables tardifs

Le tableau II présente la fréquence des effets indésirables tardifs observés chez les patientes ayant participé aux études MA.5 et GFEA-05 (FASG-05).

Tableau II — Effets indésirables tardifs observés chez les patientes atteintes de cancer du sein de stade précoce (suivi de 5 ans)*.

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

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

Au cours des 5 premières années de suivi, deux cas de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ont également été observés chez des patientes ayant reçu de l'épirubicine. Cependant, l'association entre l'administration d'anthracyclines, telles que l'épirubicine, et la LLA n'a pas été clairement établie.

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 par le protocole FEC-100 est demeurée semblable à celle qui a été observée chez les patientes traitées à l'aide du protocole FEC-50. On a toutefois 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 s'est élevée à 1,1 % (3/280) dans le groupe FEC-50 et à 3 % (8/266) chez les patientes ayant reçu le protocole FEC-100. Aucun nouveau cas d'insuffisance cardiaque tardive n'a été signalé. La fréquence d'IC est donc demeurée à 0,4 % (1/280) dans le groupe FEC-50 et à 1,1 % (3/266) dans le groupe FEC-100. Dans un sous-groupe de patientes qui ne présentaient aucun signe de maladie après la période médiane de suivi de 102 mois de cette étude, une analyse subséquente de la fonction cardiaque à long terme a permis de repérer deux patientes atteintes d'IC parmi les 85 patientes évaluées qui ont reçu le protocole FEC-100 (voir la référence n° 72). Dans l'étude MA.5, la fonction cardiaque a cessé d'être surveillée après cinq ans.

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 et annexes cutanées : rougeurs, hyperpigmentation de la peau et des ongles, photosensibilité, hypersensibilité des régions irradiées (recrudescence des réactions radiques).

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

Réseau vasculaire : phlébite, thrombophlébite.

Urologie : 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 en concomitance avec d'autres agents potentiellement cardiotoxiques, de même que l'emploi concomitant d'autres composés agissant sur le cœur (p. ex. antagonistes du calcium) commandent une surveillance de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

L'administration de cimétidine pendant sept jours à partir du 5^e jour avant l'administration d'épirubicine entraîne une augmentation de 50 % de l'ASC de l'épirubicine. Par conséquent,

l'administration de cimétidine doit être interrompue avant le début du traitement par l'épirubicine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Consulter la section DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

POSOLOGIE

Divers schémas posologiques ont été utilisés. Les recommandations qui suivent s'appliquent autant dans le cas du traitement monothérapeutique que dans le cas de l'administration avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

La dose est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle. Les patients dont le potentiel de leucopoïèse médullaire est altéré en raison d'antécédents thérapeutiques ou dont la moelle osseuse est envahie par les cellules cancéreuses doivent recevoir la dose la plus faible. Les doses initiales et les protocoles normalisés ont été employés chez les personnes âgées.

Dysfonctionnement hépatique

Étant donné que l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est largement métabolisée par le foie et est excrétée principalement par voie biliaire, la dose doit être réduite de la manière suivante chez les patients chez qui une élévation des taux sériques de bilirubine ou d'AST témoigne d'une insuffisance hépatique : si le taux de bilirubine se situe entre 21 et 51 $\mu\text{mol/l}$ ou que le taux d'AST est de 2 à 4 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN), la dose de départ recommandée doit être réduite de moitié; si le taux de bilirubine est supérieur à 51 $\mu\text{mol/l}$ ou que le taux d'AST est plus de 4 fois plus élevé que la LSN, il faut administrer le quart de la dose de départ recommandée. L'épirubicine ne doit pas être administrée en présence d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dysfonctionnement rénal

Bien qu'aucune recommandation posologique précise ne puisse être formulée faute de données suffisantes chez les 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 des 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 par des cellules cancéreuses (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les doses initiales et les protocoles normalisés ont été employés chez les personnes âgées.

CARCINOME DU SEIN

Traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce

L'épirubicine a été associée à divers agents chimiothérapeutiques dans le traitement du cancer du sein. Le traitement d'appoint recommandé en cas de cancer du sein de stade précoce devrait comprendre une association de cyclophosphamide, d'épirubicine et de 5-fluorouracile (CEF-120),

administrée de façon cyclique toutes les 4 semaines pour un total de 6 cycles, de la manière suivante :

- cyclophosphamide : 75 mg/m² par voie orale, du 1^{er} au 14^e jour;
- épirubicine : 60 mg/m² par voie i.v., les jours 1 et 8;
- 5-fluorouracile : 500 mg/m² par voie i.v., les jours 1 et 8.

Cancer métastatique du sein

Monothérapie : Le plus souvent, la dose d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION employée seule dans le traitement du cancer du sein métastatique touchant l'adulte est 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 hebdomadaire de 12,5 à 25 mg/m² entraînerait moins d'effets toxiques graves que l'administration de doses plus élevées à intervalles de 3 semaines.

Traitement d'association : En cas de cancer métastatique du sein, l'épirubicine peut être administrée à raison de 50 mg/m², en association avec le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile (FEC).

CANCER DU POUMON À PETITES CELLULES

Monothérapie : Employée seule, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut être administrée à raison de 90 à 120 mg/m² une fois aux 3 semaines.

Traitement d'association : L'épirubicine a été utilisée à des doses allant de 50 à 90 mg/m² dans plusieurs associations différentes avec d'autres agents antinéoplasiques. 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 : Employée seule, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut être administrée à raison de 120 à 150 mg/m² une fois aux 3 ou 4 semaines le premier jour du cycle.

Traitement d'association : L'épirubicine peut être administrée en association avec l'étoposide, le cisplatine, la mitomycine, la vindesine et la vinblastine le premier jour du cycle, à raison de 90 à 120 mg/m² à intervalles de 3 à 4 semaines.

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Monothérapie : Employée seule, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut être administrée à raison de 75 à 90 mg/m² à intervalles de 21 jours.

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

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 protocole 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. Dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire, 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.

CANCER DE L'ESTOMAC

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

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

Une administration prudente de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION permet de réduire le risque d'infiltration périverneuse et de réactions localisées telles que l'urticaire et les stries érythémateuses sur le trajet des veines. Une extravasation, accompagnée ou non d'une sensation de picotement ou de brûlure, peut toujours survenir au cours de l'administration intraveineuse d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, même si le sang remonte librement dans la tubulure de perfusion lorsqu'on tire le piston de la seringue. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestent, interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion, puis recommencer la procédure dans une autre veine. En cas d'extravasation sous-cutanée connue ou présumée, suivre les étapes recommandées ci-après :

1. Tenter d'aspirer la solution d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION infiltrée.
2. Appliquer de la glace de façon intermittente sur le point touché pendant quelques jours, jusqu'à 3 si nécessaire.
3. Surélever le membre atteint.
4. Observer étroitement la lésion.
5. Si la douleur locale persiste ou que les lésions cutanées évoluent après 3 ou 4 jours, consulter un chirurgien plasticien rompu au traitement des extravasations médicamenteuses. Si un début d'ulcération apparaît, considérer sans tarder une exérèse étendue de la région touchée.

On recommande d'injecter l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION lentement, à travers une tubulure dans laquelle une solution de chlorure de sodium, USP, (à 0,9 %) ou de dextrose à 5 %, USP s'écoule librement. La tubulure doit être raccordée à une aiguille à ailettes (Butterfly®) ou à un autre dispositif équivalent, puis insérée 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 le drainage lymphatique est mauvais. Afin de réduire le plus possible le risque de thrombose ou d'extravasation périveineuse, la durée de perfusion habituelle oscille entre 3 et 20 minutes, dépendamment de la posologie et du volume de solution à administrer. La perfusion doit durer au moins de 3 à 5 minutes. L'injection en bolus direct n'est pas recommandée, en raison du risque d'extravasation, qui peut survenir même si le sang remonte librement dans la tubulure lorsqu'on tire le piston de la seringue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des stries érythémateuses locales sur le trajet de la veine ainsi que des bouffées vasomotrices peuvent indiquer une administration trop rapide. Une sensation de picotement ou de brûlure peut être le signe d'une infiltration périveineuse, auquel cas il faut interrompre immédiatement la perfusion pour la reprendre dans une autre veine. L'infiltration périveineuse peut également être indolore.

À moins que l'on dispose de données spécifiques sur la compatibilité des produits, il n'est pas recommandé de mélanger l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION à d'autres médicaments.

Le chlorhydrate d'épirubicine a été utilisé en association avec 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.

Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, vérifier que le produit en voie d'être administré est clair, qu'il ne contient pas de particules ou de précipité en suspension, qu'il n'a pas changé de couleur et que le contenant ne fuit pas. En cas contraire, ne pas utiliser le produit.

Pour connaître les directives relatives à la préparation et à la manipulation de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION en toute sécurité, consulter la rubrique DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de sa région.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Bien que le mécanisme d'action de l'épirubicine n'ait pas été entièrement élucidé, il semble que l'effet de cet agent repose sur sa capacité à se lier aux acides nucléiques de l'ADN, 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. L'étude de cultures cellulaires a permis de constater que l'épirubicine pénètre rapidement dans les cellules, qu'elle se lie à la chromatine périnucléolaire, qu'elle inhibe rapidement l'activité mitotique, a un pouvoir mutagène et cause des aberrations chromosomiques.

D'après les études menées sur chez les animaux, l'épirubicine est active contre une grande variété de tumeurs expérimentales, possède des 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 chez le rat et le chien.

D'après les données provenant d'études menées sur différentes espèces animales et de divers modèles *in vitro*, l'épirubicine est moins toxique que la doxorubicine, en particulier pour le cœur.

À doses efficaces équivalentes, l'épirubicine entraîne moins d'effets indésirables graves non hématologiques, tels que les vomissements et l'inflammation des muqueuses, que la doxorubicine.

Études sur le cancer du sein de stade précoce

Les effets de l'administration de 100 à 120 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile dans le traitement d'appoint du cancer du sein caractérisé par l'atteinte des ganglions axillaires et l'absence de métastases à distance ont été évalués dans deux études multicentriques ouvertes avec répartition aléatoire des patientes (voir la description complète des études et les résultats globaux sous ESSAIS CLINIQUES; voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'étude MA.5 a comparé les effets d'un traitement comprenant l'administration de 120 mg/m² d'épirubicine par cycle en association avec du cyclophosphamide et du fluorouracile (protocole CEF-120) avec le protocole CMF (méthotrexate) chez des femmes non ménopausées ou en périménopause.

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

L'utilisation du modèle de régression des risques proportionnels de Cox dans l'étude pivot MA.5 a révélé que le nombre de ganglions atteints a, globalement, une importante valeur prévisionnelle sur l'issue du traitement ($p = 0,0001$) (risque relatif conditionnel de 1,7 selon que le nombre de ganglions touchés est ≥ 4 ou < 3). Des tendances non significatives indiquent que le protocole CEF pourrait être supérieur au protocole CMF chez les patientes ayant au moins quatre ganglions

atteints, mais non chez celles qui en ont tout au plus trois. Cette étude n'avait toutefois pas la puissance statistique nécessaire pour déceler une différence entre les sous-groupes. Il faut cependant garder à l'esprit que même si le cancer touchait de 1 à 3 ganglions chez la majorité des patientes (61 %) des deux groupes, le protocole CEF-120 s'est quand même montré globalement avantageux quant au taux de survie sans récurrence (SSR) et à la survie globale (SG) (voir ci-dessous et la section ESSAIS CLINIQUES). Néanmoins, la SSR liée aux protocoles CEF et CMF s'élevait à 68 % et 62 % respectivement chez les patientes n'ayant pas plus de 3 ganglions atteints, alors que chez celles présentant 4 ganglions ou plus d'atteints, elle était de 52 % et 39 %.

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

Les résultats concernant l'efficacité globale des protocoles de ces deux études sont présentés dans le tableau IV (voir ESSAIS CLINIQUES). Dans le cadre de l'étude MA.5, la durée médiane du suivi a été de 8,8 ans (0,2 à 12,1 ans) et de 8,7 ans (0,7 à 12,1 ans) dans les groupes de traitement sous CEF et CMF respectivement. Dans de l'étude MA.5, la supériorité du protocole CEF-120 sur le protocole CMF en ce qui a trait à la SSR a été constatée non seulement après 5 ans de recul, mais également après 10 ans. La réduction globale du risque de récurrence a été de 24 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. Le protocole CEF-120, contenant de l'épirubicine, a également entraîné une meilleure SG sur 5 et 10 ans de suivi que le protocole 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 va de 30 à 40 heures chez l'être humain. Environ 9 % à 10 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en moins de 48 heures. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, environ 40 % de la dose administrée étant récupérée dans la bile dans un délai de 72 heures. Les principaux métabolites sont l'épirubicinol (épirubicine hydroxylée en position 13) et les glucuroconjugés de l'épirubicine et de l'épirubicinol.

L'épirubicine se distingue de la doxorubicine par la 4'-O-glucuroconjugaison, réaction qui peut expliquer son élimination plus rapide et sa plus faible toxicité. Les taux plasmatiques du principal métabolite, le dérivé 13-hydroxylé (épirubicinol), sont toujours inférieurs à ceux du médicament inchangé et évoluent de manière quasi parallèle avec ceux de ce dernier.

La concentration plasmatique du médicament est plus élevée en présence d'insuffisance hépatique.

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

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), dans son emballage d'origine et à l'abri de la lumière jusqu'au moment de l'emploi. Toute portion inutilisée doit être jetée.

En raison du risque de contamination microbienne, le contenu de la fiole grand format pour pharmacie doit être administré dans les 8 heures suivant l'ouverture de la fiole.

Incompatibilités

À moins que l'on dispose de données spécifiques sur la compatibilité des produits, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION ne doit pas entrer en contact avec une solution alcaline, sans quoi une hydrolyse du principe actif peut survenir. Par ailleurs, en raison d'une incompatibilité chimique pouvant entraîner une réaction de précipitation, l'épirubicine et l'héparine ne doivent pas être mélangées l'une à l'autre.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Préparation et manipulation

1. Le personnel affecté à la reconstitution et à la manipulation de ce produit doit avoir reçu la formation nécessaire. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce produit.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être réalisée dans 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 affecté à la préparation des solutions d'épirubicine doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements de protection 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 encore au bicarbonate de soude. Ne pas frotter la peau avec une brosse et toujours se laver les mains après avoir retiré les gants.
4. En cas de contact avec les yeux, tenir la paupière de l'œil touché ouverte et rincer abondamment à l'eau claire pendant au moins 15 minutes. Conduire ensuite la victime chez un médecin dans les plus brefs délais.
5. Les personnes qui préparent et manipulent régulièrement des agents antinéoplasiques doivent subir des examens hématologiques réguliers.
6. Instructions relatives à l'emploi des fioles grand format pour pharmacie

Seuls les hôpitaux ayant un programme reconnu de mélange de solutions pour administration intraveineuse sont autorisés à se servir de fioles grand format pour pharmacie. Ces fioles grand format ne doivent être perforées qu'une seule fois mais peuvent servir à l'administration de plusieurs doses, par voie intraveineuse seulement.

La perforation doit être effectuée au moyen d'un dispositif stérile tel que la trousse de transfert stérile Econ-O-Set^{®1}. 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 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 la seringue en employant une technique aseptique. Jeter toute portion inutilisée dans les 8 heures suivant la perforation de la fiole.

Élimination

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 aéroportées.
2. Le matériel (aiguilles, seringues, fioles ou autres instruments) ayant été en contact avec l'épirubicine doit être déposé dans des sacs de plastique scellés portant la mention « Déchets dangereux ». Incinérer à une température de 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont fermés hermétiquement.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, neutraliser le chlorhydrate d'épirubicine par l'ajout d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu de la fiole. La quantité de solution ajoutée doit être suffisante pour décolorer l'épirubicine. Prendre soin de purger la fiole afin d'éviter l'accumulation de pression due à la libération du chlore gazeux. Éliminer ensuite les fioles ainsi traitées de manière sûre.

Aiguilles, seringues et matériel jetable ou réutilisable

Rincer le matériel avec une quantité suffisante d'hypochlorite de sodium. Jeter la solution à l'évier tout en faisant couler l'eau du robinet, et mettre le matériel jetable au rebut de façon sûre. Bien laver le matériel réutilisable à l'eau et au savon.

Déversement et contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements de protection. Neutraliser le liquide déversé avec de l'hypochlorite de sodium, puis absorber soigneusement la solution à l'aide de compresses, de serviettes ou de papier absorbant. Laver la surface contaminée à l'eau et l'essuyer une fois de plus avec des serviettes ou du papier absorbant. Placer ensuite le matériel ayant servi au nettoyage dans un sac de polyéthylène, sceller ledit sac et le déposer dans un deuxième sac portant la mention « Déchets dangereux ». Détruire ensuite ces déchets par incinération ou par

¹ Distribuée par International Medication Systems of Canada, Ltd.

une autre méthode approuvée pour l'élimination des produits dangereux. Le personnel ayant effectué la décontamination doit se laver à l'eau et au savon.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est offerte en fioles de verre de 5 mL, 10 mL, 25 mL, 75 mL et 100 mL contenant chacune 2 mg/mL de chlorhydrate d'épirubicine.

Les fioles de 5 mL sont offertes en conditionnement contenant une fiole par boîte.
Les fioles de 10 mL sont offertes en conditionnement contenant une fiole par boîte.
Les fioles de 25 mL sont offertes en conditionnement contenant une fiole par boîte.
Les fioles de 75 mL sont offertes en conditionnement contenant une fiole par boîte.
Les fioles de 100 mL grand format pour pharmacie sont offertes en conditionnement contenant une fiole par boîte.

À NOTER : SEULS LES HÔPITAUX AYANT UN PROGRAMME RECONNU DE MÉLANGE DE SOLUTIONS POUR ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE SONT AUTORISÉS À SE SERVIR DES FIOLES GRAND FORMAT POUR PHARMACIE. CES FIOLES GRAND FORMAT NE DOIVENT ÊTRE PERFORÉES QU'UNE SEULE FOIS MAIS PEUVENT SERVIR À L'ADMINISTRATION DE PLUSIEURS DOSES, PAR VOIE INTRA VEINEUSE SEULEMENT.

La perforation doit être effectuée au moyen d'un dispositif 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.

Dans une aire de travail appropriée telle qu'une hotte à flux laminaire, essuyer le bouchon de la fiole avec une solution antiseptique et y insérer le dispositif de transfert. Aspirer le contenu de la fiole dans une seringue stérile en utilisant une technique aseptique. En raison du risque de contamination microbienne, administrer le contenu de la fiole grand format pour pharmacie dans les 8 heures qui suivent la ponction de la fiole. Jeter toute portion inutilisée. Le contenu des seringues remplies à même la fiole grand format pour pharmacie doit être administré dans les 24 heures suivant le prélèvement si la seringue demeure à température ambiante ou dans les 48 heures suivant le prélèvement si la seringue est conservée au réfrigérateur.

Composition

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est une solution stérile prête à l'emploi de couleur rouge clair. Chaque fiole en verre contient 2 mg/mL de solution isotonique exempte d'agent de conservation.

Fioles de 5 mL, 10 mL, 25 mL, 75 mL et 100 mL :

Un millilitre de solution contient 2 mg de chlorhydrate d'épirubicine, 9 mg de chlorure de sodium ainsi que de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique a été utilisé pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

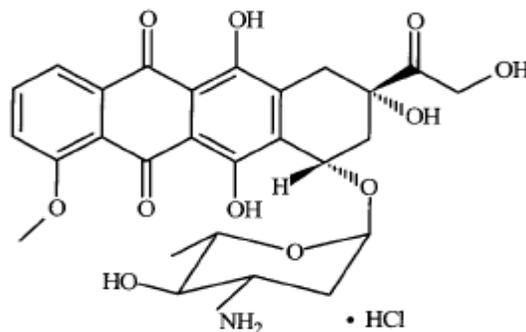
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination courante : Chlorhydrate d'épirubicine

Dénomination systématique : (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 développée :



Formule moléculaire : $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$

Masse moléculaire : 579,99

Description : Le chlorhydrate d'épirubicine est une poudre rouge-orange soluble dans l'eau et dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol anhydre et à peu près insoluble dans l'acétone. En solution aqueuse, son pKa est de 7,7. Son point de fusion est de 185 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études sur le cancer du sein de stade précoce (voir EFFETS INDÉSIRABLES)

Deux études multicentriques ouvertes avec répartition aléatoire des patientes ont évalué l'utilisation de chlorhydrate d'épirubicine à raison de 100 à 120 mg/m² en association avec le cyclophosphamide et le fluorouracile dans le traitement d'appoint de 1281 femmes souffrant de :

- cancer du sein avec atteinte des ganglions axillaires,
- sans signe de métastases à distance (stade II ou III),
- et sans tumeur T4.

L'étude MA.5 a évalué l'utilisation de 120 mg/m² d'épirubicine par cycle en association avec le cyclophosphamide et le fluorouracile (CEF-120). Les femmes non ménopausées ou en péri-ménopause qui y prenaient part présentaient au moins un ganglion axillaire atteint. Elles ont été réparties aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir le protocole CEF-120, l'autre, le protocole CMF.

L'étude GFEA-05 (FASG-05) a quant à elle évalué l'utilisation de 100 mg/m² d'épirubicine par cycle en association avec le fluorouracile et le cyclophosphamide (FEC-100). Les femmes qui y prenaient part, ménopausées ou non, ont été réparties aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir le protocole à forte dose (FEC-100), l'autre, le protocole à faible dose (FEC-50). Pour être admises dans cette étude, les patientes devaient répondre à l'un ou l'autre des critères suivants : a) elles devaient avoir 4 ganglions d'atteints, b) si elles n'avaient que 3 ganglions ou moins d'atteints, leur cancer devait être ER- et PR-, et le grade histologique de la tumeur devait être de 2 ou 3.

Le tableau III présente les schémas thérapeutiques reçus par ces patientes.

Tableau III — Schémas thérapeutiques utilisés dans les études de phase III sur le cancer du sein de stade précoce.

	Groupes de traitement	Agent	Schéma thérapeutique
MA.5 ¹ N = 716	CEF – 120 (total, 6 cycles) ² N = 356	Cyclophosphamide	75 mg/m ² PO jours 1-14, q 28 jours
		Chlorhydrate d'épirubicine	60 mg/m ² IV jours 1 & 8, q 28 jours
		Fluorouracile	500 mg/m ² IV jours 1 & 8, q 28 jours
	CMF (total, 6 cycles) N = 360	Cyclophosphamide	100 mg/m ² PO jours 1-14, q 28 jours
		Méthotrexate	4 mg/m ² IV jours 1 & 8, q 28 jours
		Fluorouracile	600 mg/m ² IV jours 1 & 8, q 28 jours
GFEA-05 (FASG-05) ³ N = 565	FEC-100 (total, 6 cycles) N = 276	Fluorouracile	500 mg/m ² IV jour 1, q 21 jours
		Chlorhydrate d'épirubicine	100 mg/m ² IV jour 1, q 21 jours

	Groupes de traitement	Agent	Schéma thérapeutique
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV jour 1, q 21 jours
	FEC-50 (total, 6 cycles) N = 289	Fluorouracile	500 mg/m ² IV jour 1, q 21 jours
		Chlorhydrate d'épirubicine	50 mg/m ² IV jour 1, q 21 jours
	Tamoxifène 30 mg par jour x 3 ans, femmes ménopausées, récepteurs positifs ou négatifs.	Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV jour 1, q 21 jours

¹ Chez les femmes ayant subi une exérèse locale, une radiothérapie mammaire allait devoir être administrée une fois le traitement chimiothérapeutique à l'étude terminé.

² Les patientes ont également reçu une antibiothérapie prophylactique à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole ou d'une fluoroquinolone pendant leur chimiothérapie.

³ Toutes les femmes allaient devoir se soumettre à une radiothérapie mammaire une fois la chimiothérapie terminée.

Les critères d'efficacité que sont la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) ont été analysés au moyen de la méthode de Kaplan-Meier dans la population en intention de traitement de chaque étude. Les résultats sont décrits sous forme d'issue de la maladie après 5 et 10 ans.

Résultats de l'étude MA.5 : L'âge médian de la population à l'étude était de 45 ans. Environ 60 % des patientes présentaient une atteinte touchant 3 ganglions ou moins, tandis que les quelque 40 % restantes avaient ≥ 4 ganglions de touchés. La durée médiane du suivi a été de 8,8 ans (0,2 à 12,1 ans) chez les patientes ayant reçu le protocole CEF, et de 8,7 ans (0,7 à 12,1 ans) chez celles sous CMF. Comme le montre le tableau IV, le protocole CEF-120, comprenant de l'épirubicine, s'est avéré supérieur au protocole CMF quant au taux de SSR à 5 ans comme à 10 ans. La réduction globale du risque de récurrence a été de 24 % sur 5 ans et de 22 % sur 10 ans. Le taux de SG à 5 et 10 ans s'est également révélé meilleur avec le protocole CEF-120 qu'avec le protocole CMF (tableau IV). La réduction globale relative du risque de décès a été de 29 % sur 5 ans et de 18 % sur 10 ans.

Résultats de l'étude GFEA-05 (FASG-05) : L'âge médian des patientes était de 51 ans, et la moitié d'entre elles environ étaient ménopausées. Environ 17 % des patientes présentaient une atteinte touchant 3 ganglions ou moins et 80 % étaient affligées de ≥ 4 ganglions atteints. Le type de tumeur et de patiente était semblable dans chaque groupe de traitement. La durée médiane du suivi a été de 7,7 ans (0,3 à 12,5 ans) et de 8,7 ans (0,2 à 12,7 ans) dans les groupes recevant les protocoles FEC-50 et FEC-100 respectivement. Les patientes ayant été traitées par le protocole à forte dose (FEC-100) ont joui d'une SSR et d'une SG significativement plus longue sur 5 et 10 ans (tableau IV) que les patientes ayant reçu le protocole à dose faible (FEC-50). La réduction globale du risque de récurrence a été de 32 % au bout de 5 ans, tandis que sur 10 ans, elle se chiffrait à 22 %. La réduction relative du risque de décès a été de 31 % sur 5 ans et de 25 % sur 10 ans.

Bien que ces études n'eussent pas la puissance statistique requise pour une analyse de sous-groupes, une amélioration du taux de SSR et de SG à 5 et 10 ans a été observée dans l'étude MA.5 chez les patientes ayant reçu le protocole CEF-120 plutôt que le protocole CMF, qu'elles eussent 3 ganglions ou moins d'atteints, ou encore 4 ou plus. De même, une amélioration du taux de SSR et de SG à 5 et 10 ans a été observée dans l'étude GFEA-05 (FASG-05) chez les patientes

ayant reçu le protocole FEC-100 plutôt que le protocole FEC-50, qu'elles fussent ménopausées ou non.

Les résultats concernant l'efficacité des traitements administrés dans ces deux études sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV — Efficacité observée dans les études de phase III sur le cancer du sein de 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 de Mantel Haenszel	(stratifié p = 0,013)		(p = 0,007)	
SG sur 5 ans (%)	77	70	76	65
Test de Mantel Haenszel	(stratifié p = 0,043) (non stratifié p = 0,13)		(p = 0,007)	
SSR sur 10 ans (%)	51	44	49	43
Test de Mantel Haenszel (stratifié)	(p = 0,017)		(p = 0,040)	
SG sur 10 ans (%)	61	57	56	50
Test de Mantel Haenszel (stratifié)	(p = 0,100)		(p = 0,023)	

* D'après estimation de Kaplan-Meier.

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

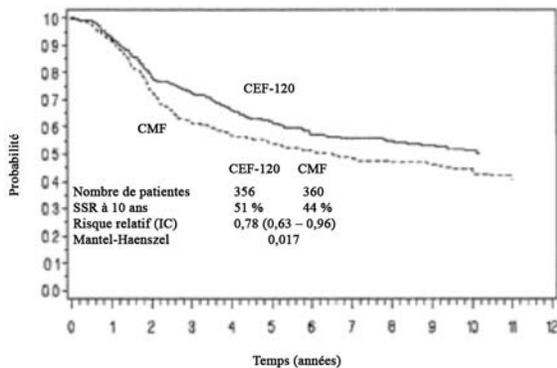


Figure 1. Taux de survie sans récurrence (Étude MA.5).

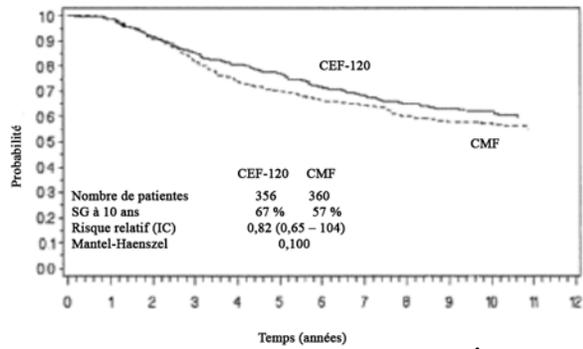


Figure 2. Taux de survie globale (Étude MA.5).

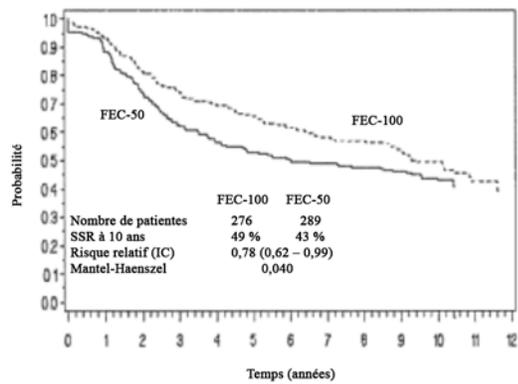


Figure 3. Taux de survie sans récurrence (Étude GFEA-05 [FASG-05]).

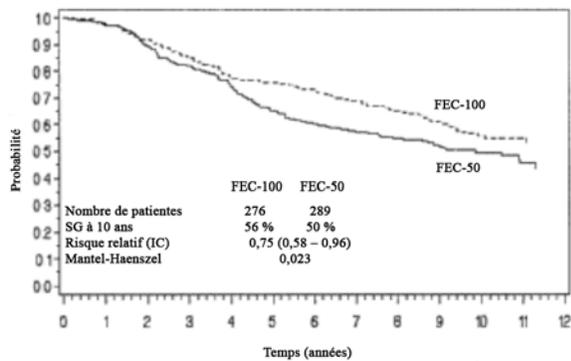


Figure 4. Taux de survie globale (Étude GFEA-05 [FASG-05]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La cytotoxicité *in vitro* de l'épirubicine a été comparée à celle de la doxorubicine dans le test d'efficacité de clonage des cellules HeLa, dans l'essai sur cellules souches tumorales humaines et dans le test d'inhibition de la prolifération des fibroblastes d'embryons de souris. Dans le premier test, l'activité de l'épirubicine était inférieure à celle de la doxorubicine. Dans les deux autres, l'activité des deux composés était semblable.

L'activité antitumorale de l'épirubicine a été comparée à celle de la doxorubicine dans plusieurs tumeurs expérimentales chez la souris. Administrés par voie i.p. ou i.v. en injection unique (cellules tumorales d'ascite [sarcome 180], leucémie L1210, leucémie P388, leucémie de Gross), l'un et l'autre composés ont eu le même effet antitumoral à la même dose. Une sous-lignée de leucémie P388 résistante à la doxorubicine a présenté une résistance croisée avec l'épirubicine. Administrés par voie i.v. à la même dose, les deux composés ont eu exactement le même effet sur le sarcome 180 solide ainsi que sur le carcinome mammaire avancé ou de stade précoce.

L'effet antitumoral de l'épirubicine a été légèrement supérieur à celui de la doxorubicine dans le carcinome pulmonaire de Lewis et le sarcome MS-2 métastatique du poumon, ainsi que dans le rhabdomyosarcome induit par le virus du sarcome murin (MuSV) et l'adénocarcinome du côlon 38.

L'épirubicine s'est montrée active contre le carcinome mammaire, le mélanome, le carcinome épidermoïde du poumon et le sarcome des tissus mous implantés chez la souris « nude ».

L'épirubicine s'est révélée active contre plusieurs tumeurs implantées chez la souris « nude », tumeurs en l'occurrence mammaires, pulmonaires, prostatiques et ovariennes. Elle s'est en outre avérée particulièrement active contre les mélanomes. Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé à l'endroit de tumeurs colorectales humaines implantées chez la souris « nude ».

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 va de 30 à 40 heures chez l'être humain. Environ 9 % à 10 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en moins de 48 heures. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, environ 40 % de la dose administrée étant récupérée dans la bile dans un délai de 72 heures. Les principaux métabolites sont l'épirubicinol (épirubicine hydroxylée en position 13) et les glucuroconjugés de l'épirubicine et de l'épirubicinol.

L'épirubicine se distingue de la doxorubicine par la glucuroconjugaison, réaction qui peut expliquer son élimination plus rapide et sa plus faible toxicité. Deux autres métabolites sont l'aglycone de la 7-déoxydoxorubicine et celui du 7-déoxydoxorubicinol. Les taux plasmatiques du principal métabolite, le dérivé 13-hydroxylé (épirubicinol), sont toujours inférieurs à ceux du médicament inchangé et évoluent de manière quasi parallèle avec ceux de ce dernier.

TOXICOLOGIE

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

Chez la souris, l'administration de doses uniques a entraîné des décès dose-dépendants entre le 4^e et le 180^e jours après l'injection. La DL₅₀, calculée à l'équilibre, a été estimée à 15,06 mg/kg.

Chez le rat, l'administration de doses uniques d'épirubicine a entraîné des décès dose-dépendants entre le 4^e et le 15^e jours après l'injection. La DL₅₀, calculée à l'équilibre, a été estimée à 13,95 mg/kg.

Chez le chien, l'administration de doses uniques de 2 mg/kg s'est révélée létale, tandis que la dose plus faible (1 mg/kg) s'est avérée tout juste à la limite de l'innocuité.

Des études sur la toxicité chronique ont été menées chez des lapins et des chiens ayant reçu des doses i.v. en cycles de 3 jours consécutifs par semaine pendant un total de 6 semaines chez le lapin et de 6 et 13 semaines chez le chien. Les résultats de ces études indiquent que, chez le lapin, le mécanisme d'action toxico-pharmacologique de l'épirubicine est très semblable à celui de la doxorubicine. Sur le plan qualitatif, l'épirubicine est très semblable à la doxorubicine. Sur le plan quantitatif, sa toxicité générale et myocardique est environ 33 % inférieure à celle de la doxorubicine.

Chez le chien, les deux médicaments présentent un tableau d'effets toxiques semblable. Chez cette espèce, la dose d'épirubicine considérée comme sûre peut être établie à 0,1 mg/kg.

Les épreuves de cardiotoxicité *in vitro* montrent que l'épirubicine est moins toxique pour le cœur que la doxorubicine (cœur isolé du lapin et du cobaye); contrairement à la doxorubicine d'ailleurs, l'épirubicine n'a parfois eu aucun effet du tout sur les cellules myocardiques de souriceaux nouveau-nés.

Les épreuves de cardiotoxicité *in vivo* montrent que chez tous les animaux chez qui elle a été testée (souris [i.v.], rat [i.p.], lapin [i.v.]), l'épirubicine est substantiellement moins cardiotoxique que la doxorubicine.

Des études ultrastructurales de tissu myocardique prélevé chez des hamsters ayant reçu de l'épirubicine i.p. et d'autres de la doxorubicine montrent que ces deux agents produisent des altérations semblables dans le même laps de temps. Les épreuves de carcinogénicité *in vivo* effectuées chez des rats nouveau-nés ayant reçu de l'épirubicine par voie s.c. montrent que ce produit possède une activité carcinogène appréciable. L'activité mutagène de l'épirubicine a été évaluée au moyen de plusieurs tests *in vitro* et *in vivo*. L'épirubicine n'a pas présenté d'activité mutagène dans les tests *in vitro* et *in vivo* menés avec *Schizosaccharomyces pombe* P1; elle en a toutefois présenté une *in vitro* avec *Salmonella typhimurium*.

L'épirubicine n'a eu aucun effet tératogène chez le rat et le lapin; une embryotoxicité et/ou des avortements ont été constatés chez ces deux espèces, mais uniquement chez les animaux ayant reçu des doses très élevées.

REFERENCES

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'-epi-doxorubicin. *Tumori* 1982; 68:105-111.
4. Hurteloup P, Cappelaere P, Armand JP, Mathe G. Phase II clinical evaluation of 4'-epi-doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:337-341.
5. Rozenzweig M et al. Randomized phase II trial of carminomycin versus 4'-epi-doxorubicin 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 randomized 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, Lacaita 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.TH, 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'-epi-doxorubicin + 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. Unpublished. Final report prepared by E. Eisenhauer of the National Cancer Institute of Canada. Data on file.
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. Data on file.
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. Unpublished. Data on file.
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 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 C.M. 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 C.J. 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. Bonneterre J et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses 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 Onc* 2004 (August 1); 22(15) 3070-3079.
73. Monographie de Pharmorubicin* PFS. Date de révision : 9 juillet 2014, Numéro de contrôle 173657, Pfizer Canada Inc., Kirkland, Québec.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrÉPIRUBICINE POUR INJECTION
2 mg/mL
(2 mg de chlorhydrate d'épirubicine / mL)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

ÉPIRUBICINE POUR INJECTION (chlorhydrate d'épirubicine) et traitement du cancer

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, seule ou en association avec d'autres antinéoplasiques, est utilisée dans le traitement des affections suivantes :

- Cancer métastatique du sein
- Cancer du poumon à petites cellules, cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé
- Cancer de l'ovaire de stades III et IV
- Cancer de l'estomac localisé inopérable et métastatique

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION s'emploie également en association avec d'autres antinéoplasiques dans le traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce chez la femme non ménopausée ou en périménopause.

Les effets de ce médicament :

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est un agent de chimiothérapie que l'on administre souvent en association avec d'autres médicaments afin de tuer les cellules cancéreuses. La plupart des agents chimiothérapeutiques (y compris l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION) agissent en détruisant les cellules qui prolifèrent rapidement, comme les cellules cancéreuses, mais leurs effets peuvent également affecter les cellules saines.

Dans le traitement du cancer du sein, ce médicament peut être utilisé comme traitement d'appoint ou comme traitement additionnel après une chirurgie et/ou une radiothérapie. Dans ce cas, on l'emploie pour détruire les cellules qui *se sont échappées* de la tumeur primitive et qui pourraient envahir d'autres parties de l'organisme (comme les os, le foie ou les poumons), faisant en sorte que le cancer récidive. Si le cancer du sein s'est propagé dans les ganglions lymphatiques axillaires (ganglions des aisselles), les risques de récidive sont plus élevés en l'absence de

traitement. (Les ganglions lymphatiques axillaires sont ceux qui drainent la lymphe en provenance du sein et des bras.) L'étendue de la propagation des cellules cancéreuses peut être un facteur qui entre en ligne de compte dans le choix du schéma thérapeutique. AVANT DE COMMENCER LE TRAITEMENT, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN DES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES LES PLUS APPROPRIÉES POUR VOUS, COMPTE TENU DE VOTRE ÉTAT DE SANTÉ ET DES AUTRES INQUIÉTODES QUE VOUS POURRIEZ AVOIR À CE SUJET.

Dans les autres types de cancer, la chimiothérapie peut être utilisée pour réduire la taille de la tumeur ou pour en stopper le développement. Avant de commencer votre traitement, assurez-vous d'avoir bien compris les raisons pour lesquelles le médecin a choisi de vous administrer tel schéma thérapeutique en particulier, et quels sont les risques et les avantages qu'il comporte.

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

N'employez pas ce médicament si :

- vous êtes allergique à l'épirubicine, à d'autres ingrédients de la préparation ou au contenant (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :**);
- vous êtes allergique à d'autres anthracyclines ou anthracènediones telles que la doxorubicine, la daunorubicine, la mitoxantrone, ou encore à la mitomycine C;
- votre numération globulaire est constamment faible (myélodépression);
- vous avez une grave maladie du foie;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave;
- vous avez eu une crise cardiaque récemment;
- vos battements cardiaques sont irréguliers;
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque grave;
- vous avez déjà reçu une dose cumulative maximale d'épirubicine et/ou d'une autre anthracycline ou anthracènedione lors de traitements antérieurs.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate d'épirubicine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de sodium, eau pour injection et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Les formes pharmaceutiques sont :

Fioles de verre de 5 mL, 10 mL, 25 mL, 75 mL et 100 mL contenant 2 mg/mL d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION (chlorhydrate d'épirubicine).

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.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION doit être administrée sous la surveillance d'un médecin qui connaît bien l'emploi des antinéoplasiques.

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION ne doit pas être administrée aux patients qui :

- **ont une faible numération globulaire (dépression médullaire causée par un traitement pharmacologique ou une radiothérapie antérieurs);**
- **souffrent d'une maladie cardiaque et/ou ont déjà reçu d'autres anthracyclines (médicaments cardiotoxiques).**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION si l'une des circonstances ci-dessous s'applique à vous :

- vous êtes hypersensible ou avez déjà eu une réaction allergique à l'épirubicine, à d'autres constituants de la préparation (voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**) ou à d'autres anthracyclines ou anthracènediones telles que le chlorhydrate de doxorubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone, ou encore à la mitomycine C;
- votre numération globulaire est faible en raison d'une diminution de la capacité de votre moelle osseuse à produire des cellules sanguines;
- vous avez une grave maladie du foie;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, vous avez récemment eu une crise cardiaque ou vos battements cardiaques sont irréguliers;
- vous prenez d'autres médicaments (y compris des antagonistes du calcium) ou avez déjà reçu de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION ou d'autres antinéoplasiques, y compris des anthracyclines (médicaments cardiotoxiques).

Étant donné que l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut être nuisible pour l'enfant à naître, il faut conseiller aux femmes qui prennent ce médicament d'utiliser une méthode de contraception efficace, afin d'éviter de devenir enceintes.

Si vous devenez enceinte pendant le traitement, faites-le savoir à votre médecin sans tarder. Si vous allaitez votre enfant, vous devrez le sevrer avant de commencer votre traitement par l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION. Demandez à votre pédiatre de vous recommander une formule appropriée pour votre bébé.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

On doit éviter d'administrer des vaccins vivants aux personnes immunodéprimées, y compris à celles qui suivent une chimiothérapie cytotoxique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment administre-t-on l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION?

Dans certains cas, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION est administrée dans une veine du bras (c'est-à-dire par voie intraveineuse ou IV) par le médecin ou l'infirmière, traitement qui a lieu habituellement à l'hôpital, en consultation externe ou encore dans une clinique.

Si vous devez recevoir plusieurs injections échelonnées sur plusieurs semaines ou quelques mois, il se peut alors que votre médecin insère un cathéter (un mince tube) ou une chambre d'injection à demeure dans une grosse veine et l'y laisse pendant toute la durée du traitement. Plutôt que d'être injectés directement dans une veine, vos médicaments seront alors administrés à travers ce dispositif, ce qui sera moins inconfortable pour vous.

Combien de temps faut-il pour administrer l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION?

En général, l'injection dure environ 5 minutes, mais comme il se peut que vous receviez d'autres médicaments avant ou après l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, la durée totale du traitement peut être d'une heure, voire plus.

Pendant combien de temps devrai-je recevoir ce traitement?

La durée de votre traitement sera déterminée par votre médecin en fonction des objectifs du traitement, des médicaments que vous recevez et de la manière dont vous y réagissez. En règle générale cependant, la chimiothérapie adjuvante dans les cas de cancer du sein dure de 3 à 6 mois.

Les traitements chimiothérapeutiques s'administrent généralement par cycles qui comprennent des périodes où vous ne recevez pas de médicament. Ces périodes ont pour but de laisser à votre organisme la chance de fabriquer de nouvelles cellules saines et de reprendre des forces avant le prochain traitement. L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION s'administre par cycles de 21 ou 28 jours. Par conséquent, il se peut que vous receviez une dose d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION toutes les trois ou quatre semaines (le premier jour de chaque cycle) ou encore que vous la receviez en deux doses, une le premier jour du cycle, et la seconde au jour 8. Le choix du cycle dépendra de votre état et des autres agents chimiothérapeutiques que vous recevez.

Serai-je en mesure de travailler?

Certaines personnes travaillent à temps plein, alors que d'autres ont un horaire à temps partiel ou sont en congé de maladie pendant la chimiothérapie. Votre capacité de travailler dépendra du type d'emploi que vous occupez et des effets secondaires que vous ressentirez.

Puis-je devenir enceinte ou allaiter un bébé?

Non. L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut être dangereuse pour le fœtus. S'il existe le moindre risque que vous deveniez enceinte, discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives à utiliser pendant votre traitement. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, mentionnez-le immédiatement à votre médecin. Si vous allaitez, vous devez sevrer votre bébé avant de commencer à recevoir l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION. Demandez à votre pédiatre quelle est la préparation qui convient le mieux à votre bébé.

Les hommes qui reçoivent de l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION doivent-ils prendre des précautions particulières?

Les hommes traités par l'épirubicine doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

Qu'arrivera-t-il une fois le traitement terminé?

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

Surdosage :

Si vous croyez qu'on vous a administré une trop grande quantité d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, parlez-en à votre infirmière ou votre médecin, ou communiquez avec le centre antipoison immédiatement.

Dose oubliée :

Si vous n'avez pas reçu votre traitement comme prévu, informez-vous dès que possible auprès de votre médecin du moment où vous recevrez le prochain.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION peut causer des effets indésirables. Toutefois, comme chaque personne réagit différemment à la chimiothérapie, ce ne sont pas tous les patients qui éprouvent tous les effets secondaires mentionnés.

Les effets indésirables fréquents des agents chimiothérapeutiques comprennent :

- la perte des cheveux, un phénomène temporaire, les cheveux recommençant habituellement à pousser 2 ou 3 mois après la fin des traitements;
- l'augmentation du risque d'infection, en raison de la diminution du nombre de globules blancs dans votre sang. L'infection se caractérise par des signes comme une fièvre élevée (plus de 38 °C ou 100 °F), des frissons ou des sueurs, des maux de gorge ou de la toux, une rougeur ou une enflure aux alentours d'une coupure, d'une blessure ou du point d'insertion d'un cathéter, une sensation de brûlure au moment d'uriner, des démangeaisons ou des écoulements vaginaux inhabituels.
- les nausées et les vomissements;
- la fatigue ou la sensation de fatigue;
- les aphtes buccaux.

- L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION étant une solution rouge clair, vos urines seront rouges pendant quelques jours après le traitement.

Le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables peuvent être associés à la dose d'antineoplasique administrée ou au schéma thérapeutique utilisé.

Les effets secondaires rares comprennent :

- des lésions du muscle cardiaque, un problème pouvant causer des symptômes tels que l'essoufflement, l'enflure des chevilles et la rétention de liquides. Si vous présentez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin, car il existe des médicaments pour les soulager.
- une leucémie secondaire, un effet qui touche moins de 1 % des patients et qui peut apparaître au bout d'un certain temps après le traitement par l'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, parfois jusqu'à 5 ans plus tard.

Il semble que le risque de lésions cardiaques ou de leucémie soit associé à la dose d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION utilisée ou à la quantité totale d'agents chimiothérapeutiques reçue. Avant de commencer votre traitement, discutez avec votre médecin des risques et avantages des diverses options thérapeutiques qui s'offrent à vous, et assurez-vous d'en comprendre les effets indésirables à court et à long terme.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Faible numération leucocytaire et symptômes tels qu'augmentation des infections, fièvre (> 38 °C), frissons ou transpiration, maux de gorge, aphtes buccaux, sensation de brûlure au moment d'uriner, démangeaisons ou écoulements vaginaux inhabituels.		✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) et symptômes tels que sensation de faiblesse, étourdissement, essoufflement.		✓
Réactions au point d'injections telle que douleur, plaie, sensation de brûlure.		✓
Hémorragies plus fréquentes se manifestant par des symptômes tels qu'urines foncées ou selles foncées ou sanguinolentes, contusions inexplicables.		✓

Troubles cardiovasculaires se manifestant par des symptômes tels que battements cardiaques irréguliers, douleurs thoraciques, enflure des chevilles, essoufflement / problèmes cardiaques.		✓
Inflammation du côlon (colite) ou saignement des voies digestives accompagné de symptômes tels que selles, vomissements sanguinolents.		✓

de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanadanovopharm.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 20 août 2014

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345
Télécopieur sans frais : (866) 678-6789
Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :
Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant le traitement des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

L'ÉPIRUBICINE POUR INJECTION doit être conservée au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), dans son emballage et à l'abri de la lumière, jusqu'au moment de son utilisation. Jeter toute portion inutilisée.

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels