

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}Chlorhydrate de DOXOrubicine pour injection USP

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection

Poudre stérile pour solution à 10 mg/fiole, à 50 mg/fiole et à 150 mg/fiole,
pour usage intraveineux et intravésical

Antinéoplasique

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

Date d'autorisation initiale :
17 novembre 1995

Date de révision :
16 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268408

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|--|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes | 2023-03 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières | 2023-03 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES..... | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 6 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4.3 Reconstitution..... | 8 |
| 4.4 Administration | 8 |
| 4.5 Dose omise..... | 9 |
| 5 SURDOSAGE | 9 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 10 |
| 7.1 Populations particulières | 16 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 16 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 16 |
| 7.1.3 Enfants | 16 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 16 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 16 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 17 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 18 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 18 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 18 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 18 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 19 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 19 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 19 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 19 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 20 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT..... | 20 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT..... | 20 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 22 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 22 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 22 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 23 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 23 |
| 17 | MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE..... | 24 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | 25 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

ATTENTION :

CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE POUR INJECTION USP (CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN CONNAISSANT BIEN L'EMPLOI DES ANTINÉOPLASIQUES (*VOIR 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). IL FAUT EFFECTUER LA NUMÉRATION GLOBULAIRE ET LE DOSAGE DES ENZYMES HÉPATIQUES RÉGULIÈREMENT PENDANT LE TRAITEMENT. COMPTE TENU DES MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ CARDIAQUE OBSERVÉES PAR LE PASSÉ, IL EST DÉCONSEILLÉ D'ADMINISTRER UNE DOSE TOTALE DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE DÉPASSANT 550 MG/M² PENDANT UN CYCLE DE CHIMIOTHÉRAPIE DE 21 JOURS OU DÉPASSANT 700 MG/M² PENDANT UN CYCLE DE 7 JOURS. LA SURVEILLANCE DE LA FONCTION CARDIAQUE EST CONSEILLÉE CHEZ TOUT PATIENT AYANT REÇU UNE RADIOTHÉRAPIE VISANT LE MÉDIASTIN, UNE AUTRE ANTHRACYCLINE OU UN ANTHRACÈNE, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU SI LES DOSES CUMULÉES DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE ADMINISTRÉES ANTÉRIEUREMENT PENDANT DES CYCLES DE CHIMIOTHÉRAPIE DE 21 JOURS OU DE 7 JOURS ÉTAIENT RESPECTIVEMENT SUPÉRIEURES À 400 OU À 550 MG/M².

1 INDICATIONS

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP (chlorhydrate de doxorubicine) a été employé avec succès seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques homologués, en vue d'obtenir la régression d'affections néoplasiques telles que la leucémie lymphoblastique aiguë, la leucémie myéloïde aiguë, la tumeur de Wilms, le neuroblastome, le sarcome des tissus mous, l'ostéosarcome, les cancers du sein, de l'appareil reproducteur féminin, des testicules, du poumon, de la thyroïde, de la vessie et de l'estomac, les lymphomes de types hodgkinien et non hodgkinien, ainsi que l'épithélioma spinocellulaire de la tête et du cou.

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP a également été administré par instillation vésicale dans le traitement local des tumeurs superficielles de la vessie.

Plusieurs autres tumeurs solides se sont révélées relativement sensibles à l'action du chlorhydrate de doxorubicine administré seul ou en association avec d'autres agents (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Les résultats des études menées jusqu'à maintenant indiquent que le mélanome malin, les cancers du rein et du côlon, les tumeurs cérébrales et les métastases touchant le système nerveux central ne répondent pas beaucoup au traitement par le chlorhydrate de doxorubicine.

1.1 Enfants

Enfants (0-18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de doxorubicine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 7.1.3 Enfants*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 60 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit ou des composants du contenant. Pour en obtenir la liste complète, consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.
- Hypersensibilité à la doxorubicine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du produit, à d'autres anthracyclines ou aux anthracènediones, dont PHARMORUBICIN (chlorhydrate d'épirubicine), le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C.
- Dépression médullaire marquée et persistante, consécutive à l'emploi d'autres antitumoraux ou à une radiothérapie
- Atteinte hépatique sévère
- Insuffisance myocardique sévère
- Antécédents récents d'infarctus du myocarde
- Arythmies sévères
- Antécédents de cardiopathie sévère
- Antécédents thérapeutiques comportant l'administration de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine ou d'une autre anthracycline et d'anthracènediones jusqu'à concurrence de la dose cumulée maximale (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Contre-indications pour l'instillation intravésicale :

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- La doxorubicine ne doit être administrée que sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans l'administration d'agents cytotoxiques (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).
- Une cardiopathie, notamment une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, peut apparaître durant le traitement ou jusqu'à plusieurs années après celui-ci (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire*).
- Tumeurs malignes secondaires : Des cas de leucémie secondaire ont été signalés chez des patients traités par des anthracyclines, y compris la doxorubicine. Le risque de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et de syndrome myélodysplasique (SMD) augmente après un traitement par le chlorhydrate de doxorubicine (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse, Tumeurs malignes secondaires*).
- Extravasation et nécrose tissulaire : L'extravasation de la doxorubicine pendant son administration par voie i.v. peut occasionner une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (ulcération, vésication, cellulite sévère), ainsi qu'une nécrose nécessitant une exérèse large de la région atteinte et une greffe de la peau. En présence de signes ou de symptômes d'extravasation, il faut cesser immédiatement la perfusion (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané, Extravasation*).

- Dépression médullaire et séquelles : La doxorubicine peut provoquer une dépression médullaire sévère. Les conséquences cliniques d'une dépression médullaire sévère comprennent la fièvre, l'infection (d'origine bactérienne, fongique ou virale, p. ex., une septicémie, une infection pulmonaire, une infection des voies urinaires), le choc septique, l'hémorragie, l'hypoxie tissulaire et la mort (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique*).
- Insuffisance hépatique : La doxorubicine est éliminée principalement par voie hépatobiliaire. Il ne faut pas administrer de doxorubicine en cas d'atteinte hépatique sévère (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Divers schémas posologiques ont été utilisés. Les recommandations suivantes s'appliquent quand le produit est administré seul.

Administration par voie i.v.

La dose totale de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP (chlorhydrate de doxorubicine) administrée pendant un cycle peut varier selon que ce produit est administré seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et selon l'indication.

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

- *Insuffisance hépatique* : Il faut réduire la dose de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP en présence d'élévation de la bilirubinémie. Si le taux de bilirubine se situe entre 1,2 et 3,0 mg/dL, la dose de départ recommandée doit être réduite de moitié; si le taux de bilirubine est > 3 mg/dL, il faut administrer le quart de la dose de départ recommandée. La doxorubicine ne doit pas être administrée en présence d'insuffisance hépatique sévère (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).
- *Patients ayant d'autres besoins particuliers* : Il peut être nécessaire de considérer l'administration de doses de départ plus faibles ou d'allonger l'intervalle entre les cycles si le patient a déjà reçu de lourds traitements ou que sa moelle osseuse est envahie, s'il s'agit d'un enfant, d'une personne âgée ou d'un patient obèse (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- *Incompatibilité médicamenteuse* : On ne doit pas mélanger la doxorubicine et le fluorouracile (p. ex., dans le même sac à perfusion i.v. ou au point de raccord en Y d'une tubulure de perfusion i.v.); en effet, on a constaté que ces deux agents sont incompatibles à un point tel qu'un précipité peut se former. Si un traitement concomitant par la doxorubicine et le fluorouracile se révèle nécessaire, on recommande de rincer la tubulure de perfusion intraveineuse entre l'administration de ces deux médicaments.

Instillation intravésicale

L'instillation intravésicale n'est pas appropriée pour traiter les tumeurs de la vessie qui ont envahi la couche musculaire de la paroi vésicale. La dose de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP administrée par instillation dans le traitement du cancer superficiel de la vessie se situe généralement entre 50 et 80 mg en solution dans 50 à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % USP, et le temps de contact est de 1 à 2 heures. Il faut s'assurer que la pointe de la sonde se trouve bien dans la cavité

vésicale avant d'instiller la solution Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. L'instillation est répétée toutes les semaines pendant 4 semaines, puis tous les mois. Le traitement peut se poursuivre pendant au moins 1 an, puisqu'aucun effet toxique général important n'a été rapporté. La manipulation et l'élimination des urines excrétées exigent des précautions particulières (*voir 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT*). Il faut notamment porter des gants en chlorure de polyvinyle (PVC) et inactiver les urines par décoloration en y ajoutant au moins 10 mL d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel).

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

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

- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez l'adulte : vincristine et prednisone, ou cytosine arabinoside, vincristine et prednisone
- LLA chez l'enfant : L-asparaginase, vincristine et prednisone
- Leucémie aiguë non lymphoblastique : cytosine arabinoside seulement ou cytosine arabinoside, vincristine et prednisone
- Cancer du sein précoce ou avancé : 5-fluorouracile et/ou cyclophosphamide ou vincristine avec ou sans cyclophosphamide, ou taxanes
- Cancer du poumon non à petites cellules : cyclophosphamide, méthotrexate et procarbazine, ou cyclophosphamide et cisplatine
- Cancer du poumon à petites cellules : vincristine ou étoposide (VP-16) et cyclophosphamide
- Maladie de Hodgkin : bléomycine, vincristine et dacarbazine
- Lymphome non hodgkinien : cyclophosphamide, vincristine et prednisone, ou encore bléomycine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone
- Cancer de l'ovaire : cisplatine
- Sarcome des tissus mous : dacarbazine seulement, ou dacarbazine, cyclophosphamide et vincristine
- Cancer de la vessie : méthotrexate, vinblastine et cisplatine, ou cisplatine et cyclophosphamide, ou 5-fluorouracile
- Cancer de l'estomac : 5-fluorouracile et mitomycine C

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

| Format de la fiole | Volume de diluant à ajouter à la fiole | Volume approximatif du mélange obtenu | Concentration nominale par mL |
|--------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| 10 mg | 5 mL | 5 mL | 2 mg/mL |
| 50 mg | 25 mL | 25 mL | 2 mg/mL |
| 150 mg | 75 mL | 75 mL | 2 mg/mL |

Reconstituer Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP avec de l'eau stérile pour préparations injectables, du dextrose à 5 % injectable ou du chlorure de sodium à 0,9 % injectable de manière à obtenir une concentration de 2 mg/mL environ de chlorhydrate de doxorubicine comme il est indiqué ci-dessous.

Nota : Lorsque la solution est reconstituée avec du chlorure de sodium à 0,9 % injectable, le temps de reconstitution sera plus long.

La solution reconstituée est stable sur le plan chimique pendant 24 heures à la température ambiante ou pendant 72 heures au réfrigérateur lorsqu'elle est conservée dans des fioles de verre ou dans des seringues de plastique jetable, sous lumière fluorescente.

La solution reconstituée de chlorhydrate de doxorubicine qui a été diluée pour l'instillation vésicale avec du chlorure de sodium à 0,9 % dans des sacs de plastique de manière à obtenir une concentration de 0,8 mg/mL est stable sur le plan chimique pendant 24 heures à la température ambiante et en présence de lumière, ou pendant 72 heures au réfrigérateur.

Ne pas conserver la solution reconstituée sans agent de conservation pendant plus de 24 heures à la température ambiante ou plus de 72 heures au réfrigérateur, en raison du risque de contamination microbienne durant la préparation. Jeter toute portion inutilisée.

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

4.4 Administration

Voie i.v.

L'administration prudente de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP permettra de réduire au minimum le risque d'infiltration périveineuse. Elle peut également réduire le risque de réactions localisées telles que l'urticaire et les traînées érythémateuses sur le trajet des veines. Au cours de l'administration de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP par voie i.v., l'extravasation, accompagnée ou non d'une sensation de picotement ou de brûlure, peut survenir même si le sang remonte bien dans la tubulure de perfusion quand on tire le piston de la seringue. Si des signes ou des symptômes d'extravasation se manifestent, il faut interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion pour la reprendre dans une autre veine.

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

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

Il est recommandé d'injecter Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP lentement dans une tubulure où coule librement une solution de chlorure de sodium à 0,9 % USP ou de dextrose à 5 % USP. La tubulure doit être raccordée à une aiguille à ailettes ou à un autre dispositif équivalent, et mise en place de préférence dans une grosse veine. Dans la mesure du possible, éviter d'administrer le produit dans une veine qui longe une articulation ou dans un membre où le retour veineux ou lymphatique est mauvais. La vitesse d'administration dépend du calibre de la veine et de la dose; toutefois, la perfusion doit durer au moins 3 minutes et pas plus de 10 minutes si l'on veut réduire au minimum le risque de thrombose ou d'extravasation périverneuse. Des traînées érythémateuses locales sur le trajet de la veine ainsi que des bouffées vasomotrices peuvent témoigner d'une administration trop rapide. L'injection directe en bolus est déconseillée à cause du risque d'extravasation, qui peut survenir même si le sang remonte bien dans la tubulure quand on tire le piston de la seringue (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Il est déconseillé de mélanger Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits. L'ajout de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP au 5-fluorouracile ou à l'héparine entraîne la formation d'un précipité.

Instillation intravésicale

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP doit être instillé au moyen d'une sonde vésicale et demeurer dans la vessie pendant 1 ou 2 heures. Il faut s'assurer que la pointe de la sonde se trouve bien dans la cavité vésicale avant d'instiller la solution Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Pendant l'instillation, il faut tourner le patient afin de s'assurer que la solution entre en contact avec toutes les parois de la vessie. Pour éviter la dilution de la solution dans l'urine, il faut indiquer au patient de ne boire aucun liquide pendant les 12 heures qui précèdent l'instillation. À la fin de l'instillation, il faut dire au patient d'aller uriner.

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

Le surdosage aigu de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP (chlorhydrate de doxorubicine) aggrave les effets toxiques de la mucosite, de la leucopénie et de la thrombopénie. Le traitement du surdosage aigu comprend l'hospitalisation du patient en cas de dépression médullaire sévère, la

transfusion de plaquettes et de granulocytes, l'administration d'antibiotiques et le traitement symptomatique de la mucosité.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---|----------------------------|
| Parentérale et intravésicale | Poudre lyophilisée en fiole de 10 mg, de 50 mg et de 150 mg | Lactose |

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est présenté en fioles contenant 10 mg, 50 mg ou 150 mg de chlorhydrate de doxorubicine sous forme de poudre ou de masse solide rouge lyophilisée et stérile, ainsi que du lactose (52,6 mg, 263,1 mg et 789,4 mg respectivement).

Les fioles à usage unique de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP renfermant 10 mg, 50 mg ou 100 mg de chlorhydrate de doxorubicine sont emballées dans des cartons individuels.

Incompatibilité :

Il ne faut pas mélanger Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP à d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits. Éviter tout contact entre Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP et une solution alcaline, sous peine d'hydrolyse de la doxorubicine. En raison de leur incompatibilité chimique pouvant entraîner une réaction de précipitation, la doxorubicine et l'héparine ne doivent pas être mélangées. L'ajout de doxorubicine au 5-fluorouracile entraîne également la formation d'un précipité.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Instillation intravésicale

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

Cancérogénèse et mutagenèse

Le pouvoir génotoxique de la doxorubicine a été confirmé dans le cadre d'une série de tests in vivo et in vitro. On a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires chez le rat et une tendance au ralentissement ou à l'arrêt de la maturation folliculaire chez la chienne (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

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

L'oligospermie ou l'azoospermie peuvent être permanentes; cependant, on a rapporté que le nombre de spermatozoïdes était revenu à la normale dans certains cas. Cette normalisation peut survenir plusieurs années après la fin du traitement (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Fertilité*).

Tumeurs malignes secondaires

Des cas de leucémie secondaire, précédée ou non d'une phase préleucémique, ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de la topoisomérase II, dont des anthracyclines comme la doxorubicine. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque les anthracyclines sont combinées à des antinéoplasiques altérant l'ADN (0,5 %), lorsque les patients ont reçu au préalable de fortes doses d'agents cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines sont augmentées ou combinées à une radiothérapie (2,5 %). L'incidence cumulée des leucémies secondaires allait de 0,2 % après 5 ans à 1,5 % après 10 ans dans 2 essais distincts ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme. La leucémie secondaire peut se manifester après une période de latence de 1 à 3 ans, et parfois même jusqu'à 10 ans après le traitement.

Les enfants sont également exposés au risque de leucémie myéloïde aiguë.

Appareil cardiovasculaire

Des arythmies aiguës menaçant le pronostic vital ont été signalées pendant l'administration de chlorhydrate de doxorubicine et dans les heures suivantes (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction cardiaque

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

Toxicité aiguë

Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité de la doxorubicine sont surtout la tachycardie sinusale ou des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), comme des altérations non spécifiques du segment ST et de l'onde T.

Des tachyarythmies, y compris des extrasystoles ventriculaires et une tachycardie ventriculaire, une bradycardie ainsi qu'un bloc auriculoventriculaire et un bloc de branche ont également été rapportés. Ces effets ne permettent habituellement pas de prédire la survenue subséquente de manifestations de toxicité tardive, sont rarement graves sur le plan clinique et ne sont généralement pas une cause d'abandon du traitement.

Toxicité tardive

Les manifestations de cardiotoxicité tardive surviennent habituellement vers la fin du traitement ou dans un intervalle de 2 à 3 mois au terme de celui-ci, mais on a également fait état d'effets tardifs observés de plusieurs mois à quelques années après le traitement. La myocardiopathie tardive se

manifeste par la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (IC) comme la dyspnée, l'œdème pulmonaire, l'œdème déclive, la cardiomégalie et l'hépatomégalie, l'oligurie, l'ascite, l'épanchement pleural et le bruit de galop. On a également fait état d'effets subaigus comme la péricardite et la myocardite. L'IC menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de myocardiopathie liée à l'emploi des anthracyclines et constitue la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce type de médicament.

On estime que la probabilité de développer une IC se situe entre 1 et 2 % à une dose totale cumulée de 300 mg/m² de chlorhydrate de doxorubicine. Cette probabilité augmente de façon marquée une fois ce seuil posologique franchi : entre 3 et 5 % à une dose de 400 mg/m², entre 5 et 8 % à une dose de 450 mg/m² et entre 6 et 20 % à une dose de 500 mg/m², lorsque le chlorhydrate de doxorubicine est administré toutes les 3 semaines. **IL EST RECOMMANDÉ DE NE PAS DÉPASSER UNE DOSE CUMULÉE TOTALE DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE POUR INJECTION USP SUPÉRIEURE À 550 MG/M².**

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

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

Les patients qui entreprennent un traitement par des anthracyclines après avoir reçu d'autres agents cardiotoxiques, et notamment des agents dotés d'une longue demi-vie (p. ex., le trastuzumab), peuvent également être plus exposés aux effets toxiques pour le cœur. La demi-vie rapportée du trastuzumab est d'environ 28 à 38 jours. Cet agent peut demeurer dans le sang jusqu'à 7 mois. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer des anthracyclines moins de 7 mois après un traitement par le trastuzumab. Autrement, on recommande de surveiller attentivement la fonction cardiaque.

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

De nouvelles études montrent que le risque de cardiotoxicité tardive est accru chez les enfants et les adolescents ayant reçu de la doxorubicine (pendant une période allant jusqu'à 15 ans). Le risque pourrait être plus grand chez les filles que chez les garçons. Il est recommandé d'effectuer des évaluations cardiaques de suivi, telles que des mesures de la FEVG par échocardiographie/angiographie isotopique MUGA, pour surveiller cet effet (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Effets vasculaires

L'injection dans une veine de petit calibre ou dans la même veine à plusieurs reprises peut être une cause de phlébosclérose. Le respect des recommandations d'administration peut réduire au minimum

le risque de phlébite ou de thrombophlébite au point d'injection (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Après l'emploi de doxorubicine, comme de celui d'autres agents cytotoxiques, on a rapporté la survenue de thrombophlébites et d'accidents thromboemboliques, y compris d'embolie pulmonaire (mortelle dans certains cas).

Contamination

Toxicités en cas d'association avec d'autres antinéoplasiques

Le chlorhydrate de doxorubicine peut potentialiser la toxicité d'autres antinéoplasiques. On a rapporté des cas d'exacerbation d'une cystite hémorragique causée par l'emploi du cyclophosphamide et d'augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine. L'administration de chlorhydrate de doxorubicine peut accroître la toxicité de la radiothérapie pour le myocarde, les muqueuses, la peau et le foie.

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

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

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

Appareil digestif

La doxorubicine est émétique. La mucosite et la stomatite apparaissent généralement peu de temps après l'administration du médicament, et les cas sévères peuvent dégénérer en ulcération de la muqueuse en l'espace de quelques jours. Dans la plupart des cas, ces effets indésirables cèdent à la 3^e semaine de traitement.

Des cas de colite nécrosante, se manifestant par une typhlite (inflammation du cæcum), de selles sanguinolentes et d'infections sévères, voire mortelles, ont été liés à l'administration quotidienne de chlorhydrate de doxorubicine sous forme de bolus i.v. pendant 3 jours associée à la perfusion continue de cytarabine durant au moins 7 jours.

Appareil génito-urinaire

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

Système sanguin et lymphatique

Comme c'est le cas avec d'autres agents cytotoxiques, l'emploi de la doxorubicine peut provoquer une dépression médullaire sévère. Il faut effectuer un bilan hématologique, comprenant une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par la doxorubicine. La leucopénie ou la granulocytopénie (neutropénie) liées à la dose administrée et réversibles sont les principales manifestations de toxicité hématologique associées à la doxorubicine et constituent les effets toxiques aigus limitant la dose les plus fréquents pour ce type de médicament. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement leur nadir de 10 à 14 jours après le traitement et auront cédé le 21^e jour dans

la plupart des cas. La thrombopénie et l'anémie sont également possibles. Les conséquences cliniques d'une dépression médullaire sévère comprennent la fièvre, l'infection, la septicémie, le choc septique, l'hémorragie, l'hypoxie tissulaire et la mort. Les manifestations de toxicité hématologique peuvent exiger la diminution de la dose, l'interruption du traitement ou le report de celui-ci. Une dépression sévère et tenace de la fonction médullaire peut se traduire par une surinfection ou une hémorragie.

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

La doxorubicine est largement métabolisée par le foie et éliminée principalement par voie hépatobiliaire. L'insuffisance hépatique accentue la toxicité des doses recommandées de chlorhydrate de doxorubicine. Il est donc recommandé d'évaluer la fonction hépatique avant et pendant le traitement, en dosant les paramètres biologiques classiques comme l'ALAT, l'ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine. La clairance de la doxorubicine peut être plus lente et s'accompagner d'une toxicité globale accrue chez les patients dont la bilirubinémie est élevée. L'administration de doses plus faibles de doxorubicine est recommandée chez ces patients (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Il ne faut pas administrer de doxorubicine en cas d'atteinte hépatique sévère (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

Systeme immunitaire

Effets immunosuppresseifs / sensibilité accrue aux infections

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le premier traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP exige la mise en observation du patient et une surveillance biologique exhaustive.

À l'instar de celui des autres agents cytotoxiques, l'emploi de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut causer une hyperuricémie consécutive à la lyse rapide des cellules cancéreuses, surtout chez le patient atteint de leucémie. Le médecin doit surveiller la biochimie du sang et le taux d'acide urique sanguin du patient, et être prêt à prendre les mesures médicamenteuses et d'appoint qui s'imposent pour corriger l'hyperuricémie. Une bonne hydratation, l'alcalinisation des urines et l'administration d'allopurinol contribueront à éviter ou à réduire au minimum le risque de complications liées au syndrome de lyse tumorale.

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

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

L'élimination générale de la doxorubicine est plus lente chez le patient obèse (p. ex., pesant plus de 130 % de son poids idéal; voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients ayant d'autres besoins particuliers**).

Avant d'entreprendre le traitement, il faut évaluer la fonction cardiaque du patient, puis surveiller celle-ci pendant toute la durée du traitement afin de réduire au minimum le risque d'atteinte cardiaque sévère. On peut réduire ce risque en mesurant régulièrement la FEVG pendant le traitement, pour interrompre immédiatement celui-ci au premier signe d'altération fonctionnelle.

Parmi les méthodes d'évaluation quantitative convenant à la mesure répétée de la FEVG, mentionnons l'angiographie isotopique MUGA (ventriculographie scintigraphique par la méthode « multigated ») et l'échocardiographie.

Il est recommandé d'évaluer la fonction cardiaque au début en jumelant l'ECG à l'angiographie MUGA ou à l'échocardiographie, surtout en présence de facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la FEVG par angiographie isotopique ou échocardiographie, surtout si la dose cumulée d'anthracycline est élevée (p. ex., $\geq 450 \text{ mg/m}^2$). La technique d'évaluation employée doit être la même pendant toute la durée du suivi.

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP n'est pas un agent antimicrobien.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

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

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

La doxorubicine est mutagène, et son administration peut entraîner des altérations chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. L'oligospermie ou l'azoospermie peuvent être permanentes; cependant, on a rapporté que le nombre de spermatozoïdes était revenu à la normale dans certains cas. Cette normalisation peut survenir plusieurs années après la fin du traitement (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse**). Tout homme recevant de la doxorubicine doit utiliser une méthode contraceptive efficace.

Les femmes comme les hommes devraient demander conseil sur les moyens à prendre pour préserver leur fertilité avant de commencer le traitement.

- **Toxicité embryofœtale**

La doxorubicine peut être génotoxique. Par conséquent, les patients des deux sexes doivent employer une méthode de contraception efficace pendant le traitement par la doxorubicine et pendant un certain temps après (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Femmes en âge de procréer et contraception chez l'homme et la femme**). Les patients souhaitant avoir des enfants après le traitement devraient être orientés vers des services de counselling génétique, si ces derniers sont pertinents et accessibles.

- **Femmes en âge de procréer et contraception chez l'homme et chez la femme**

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par la doxorubicine et au moins 6 mois et 10 jours après l'administration de la dernière dose. Il faut également conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par la doxorubicine et pendant au moins 3 mois et 10 jours après l'administration de la dernière dose.

Appareil cutané

Extravasation

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

La doxorubicine passe dans le lait maternel. Compte tenu du risque de réactions graves pour le nourrisson allaité si la mère reçoit de la doxorubicine, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP et pendant au moins 10 jours après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Le risque de leucémie secondaire (y compris de leucémie myéloïde aiguë) est accru chez les enfants. Des cas de cardiotoxicité précoce et tardive ont été décrits chez des enfants. Pendant le suivi à long terme, la probabilité d'un dysfonctionnement cardiaque infraclinique dépasse 20 % chez les enfants, et celle d'une évolution vers l'insuffisance cardiaque est de 5 %. Cette cardiotoxicité à long terme pourrait être liée à la dose de doxorubicine.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été notés lors du traitement par le chlorhydrate de doxorubicine :

| | |
|-----------------------------------|---|
| <i>Système cardiovasculaire :</i> | tachycardie sinusale, anomalies de l'ECG, tachyarythmies, bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, réduction asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), insuffisance cardiaque, arythmies aiguës menaçant le pronostic vital pendant l'administration de chlorhydrate de doxorubicine ou dans les quelques heures qui suivent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire) |
| <i>Hématopoïèse :</i> | leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, hémorragie |
| <i>Appareil digestif :</i> | anorexie, nausées et vomissements, déshydratation, inflammation des muqueuses et stomatite, hyperpigmentation de la muqueuse buccale, œsophagite, douleurs abdominales, érosions de la muqueuse gastrique, hémorragies du tube digestif, diarrhée, colite |
| <i>Fonction hépatique :</i> | altérations des taux des transaminases, hyperuricémie |
| <i>Système endocrinien :</i> | aménorrhée, bouffées vasomotrices, oligospermie, azoospermie, gain pondéral |
| <i>Fonction visuelle :</i> | conjonctivite, kératite, larmolement |
| <i>Peau et annexes cutanées :</i> | alopécie, effets toxiques locaux, éruption cutanée et prurit, altérations cutanées, nécrose tissulaire locale sévère lors de l'injection intraveineuse, risque d'extravasation, hyperpigmentation de la peau et des ongles, photosensibilité, hypersensibilité de la peau antérieurement irradiée (recrudescence d'un effet cutané lié à une radiothérapie antérieure), urticaire, érythème des extrémités, érythrodysesthésie palmoplantaire |
| <i>Appareil circulatoire :</i> | phlébite, thrombophlébite, accidents thromboemboliques |
| <i>Appareil urinaire :</i> | coloration rouge des urines durant 1 ou 2 jours après l'administration |
| <i>Effets vésicaux locaux :</i> | douleur, hémorragie et réduction occasionnelle de la capacité vésicale due à l'instillation |
| <i>Effets locaux :</i> | cellulite sévère, vésication, nécrose tissulaire due à l'extravasation, traînées érythémateuses le long de la veine à proximité du point d'injection (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) |
| <i>Autres effets :</i> | anaphylaxie, infection, septicémie, leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde aiguë, malaise ou asthénie, fièvre, frissons, choc, sensibilité croisée à la lincomycine |

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP (chlorhydrate de doxorubicine) 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 effets sur les fonctions médullaire et hématologique et à ceux sur l'appareil digestif (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'administration de doxorubicine associée à d'autres agents éventuellement cardiotoxiques, de même que l'emploi

concomitant d'autres composés agissant sur le cœur (p. ex., bloqueurs des canaux calciques), exige la surveillance de la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement. Les altérations de la fonction hépatique consécutives à des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, le comportement pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique ou la toxicité de la doxorubicine.

9.3 Interactions médicament-comportement

On ne dispose d'aucune donnée sur les interactions médicament-comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été rapportées dans la littérature médicale :

- Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la doxorubicine et/ou de ses métabolites à la suite de l'administration préalable de paclitaxel; cette interaction pharmacocinétique dépend du schéma posologique (horaire et ordre d'administration, dose et durée de la perfusion de même qu'intervalle d'administration); certaines données montrent que cet effet est mineur quand cette anthracycline est administrée avant le paclitaxel.
- Augmentation de l'élimination de la doxorubicine causée par le phénobarbital.
- Réduction possible des concentrations de phénytoïne causée par la doxorubicine.
- Inhibition possible de la biotransformation hépatique de la doxorubicine causée par la streptozocine.
- Exacerbation de la cystite hémorragique provoquée par le cyclophosphamide.
- Augmentation de l'hépatotoxicité de la 6-mercaptopurine.
- « Récidive » de pneumonite aiguë causée par l'administration concomitante d'actinomycine D dans des délais variables après une radiothérapie locale chez l'enfant.
- Augmentation de l'ASC de la doxorubicine pouvant atteindre 47 % par suite de l'administration concomitante de sorafenib à 400 mg 2 f.p.j.; on ignore l'importance clinique de cette observation. Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP n'est pas indiqué en association avec le sorafenib.
- Interactions médicamenteuses d'importance clinique avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) (p. ex., le vérapamil) ayant entraîné des concentrations plasmatiques de doxorubicine jusqu'à 2 fois plus élevées et une dépression médullaire plus marquée; la doxorubicine est un substrat de la P-gp.
- Augmentation possible des concentrations plasmatiques de doxorubicine et de son métabolite actif, le doxorubicinol, pouvant atteindre 55 % et 443 %, respectivement, lors de l'administration concomitante de cyclosporine; cette augmentation est vraisemblablement causée par une diminution de la clairance de la molécule mère et un ralentissement de la biotransformation du doxorubicinol; selon des rapports publiés dans la littérature médicale, l'ajout de cyclosporine à la doxorubicine causerait une toxicité hématologique plus profonde et plus prolongée que celle observée avec la doxorubicine employée seule; des cas de coma et de convulsions ayant causé la mort ont également été observés à la suite de l'administration concomitante de cyclosporine et de doxorubicine et ont été décrits dans la littérature.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Chez l'être humain, l'élimination plasmatique de la doxorubicine est également rapide, et l'importance du volume de distribution incite à penser que la doxorubicine est largement distribuée dans les tissus. On peut croire également que la liaison tissulaire est de longue durée, car l'excrétion urinaire est minime, étant donné qu'environ 5 % seulement de la dose administrée sont excrétés dans les urines en l'espace de 5 jours, d'après les résultats du dosage fluorimétrique. Après l'injection de 1,5 mg/kg de doxorubicine marquée au tritium, environ 50 % de la dose est récupérée dans les selles en l'espace de 7 jours, mais ce pourcentage n'est que de 20 % en présence d'atteinte fonctionnelle hépatique. La doxorubicine est métabolisée principalement dans le foie et est convertie en adriamycinol ainsi qu'en plusieurs dérivés aglycones; environ la moitié de la dose de doxorubicine est excrétée dans la bile sous forme inchangée, tandis que 30 % de la dose l'est sous forme conjuguée. On a mesuré l'excrétion biliaire de la doxorubicine chez 1 patient. En l'espace de 1 semaine, 40 % de la dose administrée a ainsi été récupérée dans la bile sous forme de substance fluorescente.

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

La doxorubicine et ses métabolites fluorescents sont demeurés indétectables dans le liquide céphalorachidien humain prélevé à divers moments après l'administration du médicament à divers patients dont certains étaient atteints de leucémie méningée et porteurs de métastases cérébrales. Or, on aurait pu s'attendre à ce que la barrière hématoencéphalique soit altérée dans de tels cas.

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Les résultats d'études portant sur des cultures cellulaires ont permis de constater que cet agent pénètre rapidement les cellules, se lie à la chromatine périnucléolaire, inhibe rapidement l'activité mitotique et la synthèse des acides nucléiques, a un pouvoir mutagène et cause des aberrations chromosomiques. Des études menées sur des animaux ont permis de mettre en évidence l'activité de la doxorubicine contre une grande diversité de modèles tumoraux, ses propriétés immunodépressives et cancérogènes chez les rongeurs, ainsi que divers effets toxiques incluant des manifestations de toxicité cardiaque évolutives et retardées, la dépression médullaire chez toutes les espèces étudiées et l'atrophie des testicules chez le rat et le chien.

10.3 Pharmacocinétique

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles intactes de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP à une température comprise entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Préparation et manipulation

1. Le personnel doit avoir reçu la formation nécessaire quant aux techniques de reconstitution et de manipulation du produit. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce produit.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être réalisée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II), et le plan de travail doit être recouvert de papier absorbant jetable, doublé de plastique.
3. Le personnel qui prépare la solution de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP (chlorhydrate de doxorubicine) doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. En cas de contact entre Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP et la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la région touchée à l'eau et au savon ou au bicarbonate de soude. Ne pas frotter la peau avec une brosse et toujours se laver les mains après avoir retiré les gants.
4. Si le produit entre en contact avec les yeux, tenir ouverte la paupière de l'œil touché et rincer abondamment à l'eau claire pendant au moins 15 minutes, puis consulter immédiatement un médecin.
5. Le personnel régulièrement amené à préparer et à manipuler des antinéoplasiques devrait se prêter à des examens hématologiques réguliers.

Mise au rebut

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

Aiguilles, seringues, équipement jetable et réutilisable

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

Déversement et contamination

Enfiler des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Verser une solution diluée d'hypochlorite de sodium (teneur de 1 % en chlore actif) sur la poudre ou le liquide déversé. Bien absorber la solution avec des compresses, des serviettes ou du papier absorbant, laver la surface contaminée à l'eau et l'essuyer encore une fois avec des serviettes ou du papier absorbant que l'on déposera dans un sac de polyéthylène; sceller le sac, le déposer dans un deuxième sac et apposer la mention « Déchets dangereux ». Se débarrasser de ces déchets en les incinérant ou par d'autres méthodes approuvées pour les produits dangereux. Le personnel qui a participé à la décontamination doit se laver à l'eau et au savon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

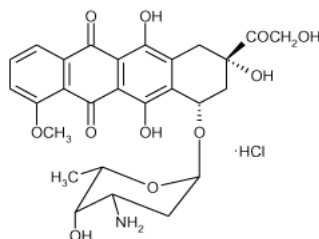
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de doxorubicine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de doxorubicine est le sel d'acide chlorhydrique d'un aminoside produit par *S. peucetius* var. *cæsius*. Il s'agit d'une poudre hygroscopique rouge orangé presque inodore dont le point de fusion est de 205 °C (décomposition). Cette poudre est soluble dans l'eau et les alcools dilués. Le pH d'une solution à 5 mg/mL se situe entre 4,0 et 5,5.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Des études cliniques ont montré que la doxorubicine possède un large spectre d'activité antitumorale contre les tumeurs solides et les cancers du sang chez l'adulte et l'enfant lorsqu'elle est administrée comme agent cytotoxique en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments. Le chlorhydrate de doxorubicine a été évalué pour le traitement de divers cancers, et les résultats thérapeutiques les plus importants sont résumés ci-après.

Des taux de rémission complète (RC) ont été enregistrés lorsque la doxorubicine a été employée comme seul agent cytotoxique : 38 % pour les sarcomes, environ 40 % pour le cancer de l'endomètre, taux médiocres de 15 à 20 % pour le cancer du poumon selon le type de cellules, de 5 à 8 % pour le cancer de l'œsophage, de 22 à 25 % pour le cancer de l'estomac, de 25 % pour le carcinome hépatocellulaire, de moins de 5 % pour le cancer colorectal et de 8 à 10 % pour le cancer du pancréas. La doxorubicine en monothérapie a été associée à un taux de réponse objective globale d'environ 30 % dans les cas de cancer de la thyroïde et à un taux de réponse globale d'environ 20 % en présence d'épithéliomes de la tête et du cou.

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

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

La cardiotoxicité d'une dose donnée de chlorhydrate de doxorubicine peut être réduite au minimum. En effet, des données révèlent que l'administration hebdomadaire d'une faible dose (20 mg/m²) est moins cardiotoxique que celle d'une forte dose (de 60 à 75 mg/m²) toutes les 3 semaines. Ces données ont également été confirmées pour l'emploi concomitant du chlorhydrate de doxorubicine et d'autres médicaments. Il faut déterminer la dose totale de chlorhydrate de doxorubicine prescrite à un patient en tenant compte des traitements antérieurs par des composés apparentés tels que l'épirubicine et la daunorubicine ou les dérivés de l'anthracène et/ou par une radiothérapie dirigée vers la région médiastinale. Fait le plus important, il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée maximale de chlorhydrate de doxorubicine de 550 mg/m² et de surveiller de près la fonction cardiaque des patients recevant une dose cumulée > 450 mg/m² (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Chez la souris Swiss, la toxicité aiguë de la doxorubicine varie énormément selon la voie d'administration. La dose létale moyenne (DL₅₀) s'établit respectivement à 8,5, à 21,1 et à plus de 750 mg/kg selon que la doxorubicine est administrée par voie intrapéritonéale, i.v. ou orale.

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration par voie i.v. de doxorubicine à des rates gestantes à raison de 0,8 mg/kg par jour pendant l'organogenèse s'est traduite par l'augmentation de la fréquence de résorption fœtale et de malformations des os et des tissus mous chez les fœtus. L'emploi de doses d'au moins 1 mg/kg par jour par voie intrapéritonéale chez les rates

gestantes a également causé des malformations des os et des tissus mous chez les fœtus. L'administration par voie i.v. de doxorubicine à des lapines gestantes à raison de 0,1 mg/kg par jour a nui à l'implantation des ovules fécondés et a entraîné des résorptions fœtales, tandis que l'administration de doses de 0,6 mg/kg par jour a eu un effet abortif. De plus, l'emploi chez les lapines de fortes doses uniques de 2 ou 4 mg/kg le 3^e jour de la gestation a empêché l'implantation, l'administration de telles doses le 7^e jour de la gestation a eu des effets embryotoxiques, et a eu un effet abortif quand on l'a effectuée les 11^e, 15^e ou 20^e jours de la gestation.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'ADRIAMYCIN^{MD} PFS, solution, 2 mg/mL, numéro de contrôle : 259714, Pfizer Canada SRI, 9 mai 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE POUR INJECTION USP

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP** et chaque fois que **Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP** vous est administré. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP vous sera administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans l'administration de traitements de chimiothérapie.

Si vous suivez un traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, vous êtes exposé aux risques suivants :

- **myocardiopathie** (lésions du muscle du cœur), une affection qui oblige le cœur à travailler plus fort pour pomper efficacement le sang. Cela peut provoquer un essoufflement, une enflure des jambes, des battements cardiaques irréguliers et la mort subite. Le risque de myocardiopathie augmente avec la dose. La myocardiopathie peut apparaître durant le traitement ou plusieurs années après celui-ci.
- certains **cancers du sang** comme la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique. Ceux-ci peuvent se manifester de 1 à 3 ans après le traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Ils sont plus fréquents chez les patients qui reçoivent le médicament à de fortes doses ou avec d'autres traitements anticancéreux. Les enfants sont aussi exposés à ce risque.
- lésions des tissus à la suite de l'administration de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP dans une veine de votre bras (administration intraveineuse). Cela peut se produire si Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP s'écoule à l'extérieur de la veine dans les tissus avoisinants; c'est ce qu'on appelle une **extravasation**. Dans un tel cas, des ampoules ou des ulcères qui nécessitent une greffe de peau pourraient apparaître. Si vous ressentez une douleur, une brûlure ou des picotements à l'intérieur ou autour de la veine dans laquelle le médicament est injecté, aviser le médecin ou l'infirmière IMMÉDIATEMENT.
- **myélosuppression** sévère, notamment une baisse importante du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang. Cela signifie que vous pourriez faire des bleus ou saigner plus facilement, vous retrouver en état de choc ou avoir besoin de transfusions. Vous pourriez aussi faire de la fièvre ou contracter une infection grave et devoir être hospitalisé. Une baisse du nombre de globules sanguins peut provoquer la mort. Votre médecin vérifiera votre numération globulaire pendant et après le traitement. Communiquez sans tarder avec votre médecin en cas d'hémorragie sévère, de fièvre ou de frissons accompagnés de tremblements.

Votre foie joue un rôle important dans l'élimination de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Vous ne devez pas recevoir Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP si vous souffrez d'une maladie du foie sévère.

Pourquoi utilise-t-on Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP?

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est utilisé :

- seul ou avec d'autres médicaments anticancéreux pour traiter plusieurs types de cancer;
- pour traiter les tumeurs superficielles de la vessie. Dans le cas de ce type de tumeurs, Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est administré directement dans la vessie (administration intravésicale).

Comment Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP agit-il?

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est un agent de chimiothérapie qui est souvent utilisé en association avec d'autres médicaments pour détruire rapidement les cellules à division rapide, comme les cellules cancéreuses. Ce faisant, il peut aussi altérer les cellules normales.

Quels sont les ingrédients Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de doxorubicine

Ingrédient non médicinal : lactose

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre stérile pour solution : 10 mg/fiole, 50 mg/fiole et 150 mg/fiole

N'utilisez pas Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de doxorubicine ou à tout ingrédient du médicament ou composant du contenant;
- vous êtes allergique à d'autres anthracyclines ou anthracènediones telles que le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C;
- vous présentez une diminution persistante du nombre de globules sanguins (dépression médullaire);
- vous souffrez d'une maladie sévère du foie;
- vous avez une maladie cardiaque sévère;
- vous avez récemment fait une crise cardiaque;
- vous présentez une arythmie (rythme cardiaque irrégulier) sévère;
- vous avez des antécédents de maladie du cœur sévère;
- vous avez déjà reçu un traitement par des doses élevées de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines et anthracènediones. La prise d'une trop grande quantité de ces médicaments peut être dangereuse pour le cœur.

Si Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP doit être administré directement dans votre vessie (administration intravésicale), vous ne pouvez pas le recevoir si vous avez :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez un nombre peu élevé de globules sanguins;
- vous souffrez de problèmes de foie;
- vous avez une quantité de bilirubine dans votre sang plus élevée que la normale;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du cœur ou un rythme cardiaque irrégulier, ou avez récemment subi une crise cardiaque;
- vous prenez d'autres médicaments qui ont des effets sur votre cœur (notamment des bloqueurs des canaux calciques);
- vous avez déjà reçu un traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP ou d'autres médicaments anticancéreux, dont des anthracyclines;
- vous recevez du trastuzumab ou en avez reçu au cours des 7 derniers mois;
- vous avez déjà reçu des traitements de radiothérapie dans la région de la poitrine.

Autres mises en garde

Vaccins : L'administration de certains vaccins durant votre traitement pourrait entraîner des infections graves ou potentiellement mortelles. Si vous avez besoin de recevoir un vaccin durant votre traitement, parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé. Il y a certains vaccins que vous ne devez pas recevoir.

Grossesse et allaitement – femmes

- Si vous êtes enceinte, apte à concevoir ou croyez que vous êtes enceinte, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas recevoir Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP si vous êtes enceinte. Il pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir :
 - Évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins 6 mois et 10 jours après l'administration de la dernière dose.
 - Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement.
- La doxorubicine passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter durant le traitement ni pendant les 10 jours suivant l'administration de la dernière dose. Demandez à votre professionnel de la santé de quelle façon vous pouvez nourrir votre bébé durant cette période.

Grossesse – hommes

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP.
- Pendant votre traitement, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui l'est peut-être ou qui est apte à le devenir. Continuez d'utiliser cette méthode de contraception pendant au moins 3 mois et 10 jours après l'administration de la dernière dose.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire sexuelle devient enceinte ou croit l'être pendant votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP.

Fertilité : Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut altérer votre capacité de concevoir un enfant durant et après votre traitement. Si vous souhaitez avoir des enfants, vous devez envisager de prendre des mesures pour préserver votre fertilité.

- **Femmes** : Il se peut que vous cessiez d'ovuler et d'avoir des menstruations durant votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Votre cycle menstruel reviendra peut-être à la normale après l'administration de la dernière dose, mais il est possible que vous deveniez ménopausée même si vous n'en avez pas encore l'âge.
- **Hommes** : Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut endommager vos spermatozoïdes. Cet effet peut être permanent, mais votre état peut revenir à la normale une fois votre traitement terminé; cela pourrait toutefois prendre plusieurs années.

Tests et bilans de santé : Vous devrez subir régulièrement des prises de sang. Ces analyses sanguines seront effectuées avant et durant chaque cycle de traitement. Les résultats de ces tests indiqueront à votre professionnel de la santé l'effet que Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP a sur votre sang, votre foie et vos reins. Vous devrez peut-être aussi passer des tests pour vérifier si votre cœur fonctionne bien, par exemple une échographie ou un test appelé « MUGA ».

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP :

- les médicaments employés pour abaisser la tension artérielle, notamment les bloqueurs des canaux calciques comme le vérapamil;
- les médicaments employés pour traiter le cancer, dont le paclitaxel, la 6-mercaptopurine, la streptozocine, le cyclophosphamide, l'actinomycine D et le sorafenib;
- les médicaments employés pour traiter les convulsions, comme le phénobarbital et la phénytoïne;
- la cyclosporine, un médicament employé pour prévenir le rejet des organes transplantés.

L'administration simultanée de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP avec d'autres médicaments de chimiothérapie qui ont une action similaire peut entraîner encore plus d'effets secondaires, surtout ceux qui touchent les cellules sanguines, l'appareil digestif et le cœur.

Comment Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP s'administre-t-il?

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP vous sera administré par un professionnel de la santé, de l'une des deux façons suivantes :

Administration intraveineuse (i.v.) : Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP sera administré dans une veine de votre bras.

- L'injection de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP prend généralement de 3 à 10 minutes, environ. Toutefois, d'autres médicaments sont souvent administrés avant ou après l'injection de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, de sorte que le traitement complet peut durer 1 heure ou plus.
- Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP vous sera administré par cycles qui comprennent des périodes de repos entre les traitements. Les périodes de repos permettent au corps de fabriquer de nouvelles cellules saines et de récupérer avant le traitement suivant. Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est habituellement administré par cycles de 21 ou de 28 jours. Votre professionnel de la santé vous expliquera le calendrier d'administration de vos traitements et vous dira à quelle fréquence vous recevrez Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP.
- Votre professionnel de la santé déterminera la durée de votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Cette durée dépend de la maladie à traiter, des médicaments que vous prenez et de la manière dont votre corps réagit à ces médicaments.

Administration intravésicale : Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP sera administré dans votre vessie au moyen d'un cathéter inséré par les voies urinaires.

- Il faut généralement retenir Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP dans la vessie durant 1 à 2 heures, après quoi vous pourrez uriner.
- Évitez de boire durant les 12 heures précédant l'administration du traitement.
- Vous recevrez Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP toutes les 4 semaines.
- Votre traitement pourrait durer plus d'un an, tout dépendant de la façon dont votre corps y répond et des effets secondaires, si vous en avez.

Votre professionnel de la santé préparera votre dose en suivant une méthode bien précise. Il portera des gants, des lunettes et des vêtements de protection.

Si Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP entre en contact avec la peau, il faut immédiatement nettoyer la partie touchée avec de l'eau et du savon ou du bicarbonate de soude. S'il entre en contact avec les yeux, il faut les rincer abondamment avec de l'eau.

Dose habituelle : Votre professionnel de la santé déterminera la dose de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP que vous devez recevoir. Cette dose change d'un patient à l'autre et est établie en fonction des facteurs suivants :

- votre taille, votre poids et votre âge;
- la maladie à traiter;
- la santé de votre foie;
- les autres médicaments que vous prenez, s'il y a lieu;
- si vous recevez Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP en même temps que d'autres médicaments anticancéreux;

- la fréquence à laquelle Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP vous sera administré.

Surdose

L'administration d'une trop grande quantité de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut empirer les effets secondaires (comme les plaies dans la bouche). Elle peut également abaisser le nombre de globules blancs et de plaquettes dans le sang. Si vous recevez une trop grande quantité de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP durant une longue période, votre cœur risque davantage de subir des dommages.

Si vous recevez une trop grande quantité de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, il est possible que votre professionnel de la santé vous administre une transfusion de plaquettes ou d'autres médicaments. Il pourrait notamment s'agir de médicaments utilisés pour :

- traiter les infections ou les plaies dans la bouche;
- aider votre corps à fabriquer des globules blancs;
- renforcer votre cœur et éliminer le surplus d'eau de votre corps.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez manqué un traitement, communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder pour planifier le prochain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP?

Lorsque vous recevez Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Chute de cheveux temporaire
- Nausées
- Vomissements
- Fatigue
- Plaies dans la bouche
- Urine teintée de rouge pendant 1 à 2 jours après l'administration de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP
- Mal d'estomac
- Rougeur, enflure ou infection des yeux (conjonctivite)

Comme Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Anorexie : perte d'appétit | | √ | |
| Diarrhée | | √ | |
| Infection : fièvre de plus de 38 °C, frissons, sueurs, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général, mal de gorge ou toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou de la zone d'insertion d'un cathéter, sensation de brûlure en urinant, démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles | | √ | |
| Hémorragie (saignement) | | √ | |
| Troubles cardiaques : rythme cardiaque irrégulier, douleur thoracique, enflure des chevilles, essoufflement | | √ | |
| Réaction allergique cutanée : douleur au point d'injection, éruption cutanée, démangeaisons, rougeur | | √ | |
| RARE | | | |
| Colite (inflammation de l'intestin) : diarrhée pouvant contenir du sang ou du pus, douleur et crampes abdominales, douleur au rectum, fièvre, perte de poids, fatigue | | √ | |
| Aménorrhée (arrêt des règles) : ménopause prématurée pouvant entraîner des sueurs nocturnes et des bouffées de chaleur | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Déshydratation (quantité insuffisante d'eau dans votre corps) : bouche sèche, soif excessive, mal de tête, perte d'appétit, sensation de fatigue et de faiblesse, absence de transpiration, diminution de la pression sanguine et de la quantité d'urine, urine jaune foncé | | √ | |
| Anaphylaxie (réaction allergique grave) : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, nausées et vomissements, urticaire, éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | √ | |
| Thrombophlébite (inflammation provoquant la formation d'un caillot de sang) : enflure et rougissement le long d'une veine qui devient extrêmement sensible ou douloureuse au toucher | | √ | |
| Embolie pulmonaire (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine qui peut s'intensifier quand la respiration est profonde, toux, crachats sanglants, essoufflement | | √ | |
| Phlébosclérose (épaississement et durcissement de la paroi d'une veine) : douleur, caillots de sang, gonflement des jambes ou des chevilles | | √ | |
| Péricardite et myocardite (enflure de la gaine recouvrant le cœur ou le muscle du cœur) : douleur vive ou poignante dans la poitrine qui peut s'aggraver durant la respiration, essoufflement, toux, battements de cœur rapides | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Syndrome de lyse tumorale (libération dans le sang du contenu d'un grand nombre de cellules cancéreuses) : nausées, sensation de faiblesse ou fatigue, vomissements, diarrhée, soubresauts ou engourdissements des muscles, changement de l'urine, douleur aux articulations, confusion | | √ | |
| Mucosite (inflammation et ulcération de la paroi du tube digestif) : plaies douloureuses dans la bouche, difficulté à avaler, à manger ou à parler, diarrhée, présence de sang dans les selles ou les vomissures | | √ | |
| Hyperpigmentation de la muqueuse buccale : décoloration de la peau à l'intérieur de la bouche | | √ | |
| Choc (circulation insuffisante du sang) : peau froide et moite, bleuissement des lèvres ou des ongles, battements de cœur rapides, faiblesse | | √ | |
| Chromonychie : altération de la couleur des ongles, altérations de la peau et des ongles, sensation de picotements, urticaire (démangeaisons) | | √ | |
| Photosensibilité (sensibilité de la peau aux rayons ultraviolets du soleil ou d'autres sources lumineuses) : démangeaisons, rougissement de la peau lorsqu'exposée au soleil, sensation de picotements | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Extravasation (écoulement de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP de la veine dans les tissus avoisinants) : cloques, plaies, douleur, sensibilité, démangeaisons ou sensation de brûlure au point d'extravasation | | √ | |
| Myocardiopathie (lésion du muscle du cœur) : essoufflement, gonflement des chevilles, rétention d'eau | | √ | |
| Myélosuppression (baisse importante du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes) : fièvre, infection grave, hémorragie sévère, fièvre ou frissons avec tremblements | | √ | |
| Cancers du sang : gonflement du cou ou des aisselles, douleur aux os, sueurs nocturnes, faiblesse, perte de poids rapide et importante, saignement ou bleus apparaissant plus facilement qu'à l'habitude, fièvre ou frissons | | √ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Votre professionnel de la santé conservera Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP à une température comprise entre 15 et 25 °C. Il les gardera à l'abri de la lumière.

Pour en savoir plus sur Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 16 mars 2023