

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPIRUBICINE MEDAC 2 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'épirubicine 2 mg

Pour 1 ml

Excipient(s) à effet notoire : sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- carcinomes mammaires,
- cancers de l'ovaire,
- lymphomes malins non hodgkiniens, maladie de Hodgkin,
- cancers microcellulaires du poumon,
- sarcomes des parties molles,
- cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, cancers hépatocellulaires,
- cancers épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Posologie moyenne de 40 à 100 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine par cycle, chaque cycle étant séparé du précédent par une période de 3 à 4 semaines, les cycles pouvant être répétés jusqu'à une dose cumulative maximale de 900 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine.
- Les cycles de traitement peuvent être espacés en cas de manifestations toxiques et notamment de toxicité hématologique.
- En cas d'atteinte hépatique (bilirubinémie > 35 micromoles/l), la dose administrée sera réduite selon le schéma suivant :

Bilirubine (micromoles/l)	Dose à administrer (en pourcentage de la dose théorique)
> 50	0 (ne pas administrer)
35 – 50	50
< 35	100

- En cas d'insuffisance rénale, la dose administrée sera réduite, compte tenu de la possibilité d'accumulation.
- Carcinomes mammaires : des posologies jusqu'à 120 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine par cycle en association toutes les 3 à 4 semaines ont été évaluées notamment dans le traitement de 1^{re} ligne du carcinome mammaire métastatique et suggèrent un rapport bénéfice/risque favorable.

Mode d'administration

Administration intraveineuse stricte.

Injection lente dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de solution de glucose isotonique.

La perfusion de solution de glucose isotonique doit être poursuivie pendant quelques minutes après l'injection de ce médicament afin de rincer la veine.

Attention :

Il est extrêmement important de s'assurer que l'administration est intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose de tissus environnants. En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment de blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissements doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation de cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux autres anthracyclines ou aux anthracènediones,
- allaitement (voir rubrique 4.6),
- aplasie médullaire persistante,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance myocardique sévère,
- infarctus du myocarde récent,
- arythmies sévères,
- traitements antérieurs avec des doses cumulées maximales d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines et anthracènediones (voir rubrique 4.4),
- infections systémiques aiguës,
- angor instable,
- cardiomyopathie,
- cardiopathies inflammatoires aiguës.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

L'épirubicine ne doit être administrée que sous la surveillance de médecins qualifiés ayant l'expérience de l'utilisation des traitements cytotoxiques.

Les patients doivent récupérer des toxicités aiguës (telles que stomatite, mucite, neutropénie, thrombopénie et infections généralisées) du traitement cytotoxique antérieur avant le début du traitement par l'épirubicine.

Bien que le traitement par le chlorhydrate d'épirubicine à doses élevées (par exemple ≥ 90 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines) provoque des effets indésirables généralement comparables à ceux observés aux doses conventionnelles (< 90 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines), la sévérité de la neutropénie et de la stomatite/mucite peut être majorée. En cas de traitement par le chlorhydrate d'épirubicine à doses

élevées, il convient d'être particulièrement vigilant aux possibles complications cliniques dues à l'aplasie médullaire sévère.

Fonction cardiaque

La cardiotoxicité est un risque du traitement par anthracycline qui peut se manifester par des effets précoces (c'est-à-dire aigus) ou tardifs (c'est-à-dire retardés).

Effets précoces (aigus) :

La cardiotoxicité précoce de l'épirubicine consiste essentiellement en tachycardie sinusale et/ou en anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) telles que des modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T. Des tachyrythmies, incluant extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire et bradycardie, ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire et un bloc de branche ont également été rapportés. Ces effets ne prédisent généralement pas l'apparition ultérieure d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement cliniquement importants et sont généralement transitoires, réversibles et ne justifient pas l'arrêt du traitement par l'épirubicine.

Effets tardifs (retardés) :

La cardiotoxicité retardée se développe généralement en fin de traitement par l'épirubicine ou dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt du traitement, mais des événements plus tardifs (survenant plusieurs mois à plusieurs années après la fin du traitement) ont également été rapportés. La cardiomyopathie retardée se manifeste par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou par des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et bruit de galop. L'ICC engageant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et constitue la toxicité limitant la dose cumulée du médicament.

Le risque de développement d'une ICC augmente rapidement avec l'augmentation des doses cumulées totales de chlorhydrate d'épirubicine supérieures à 900 mg/m²; cette dose cumulée ne doit être dépassée qu'avec des précautions extrêmes.

Surveillance de la fonction cardiaque :

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le début du traitement par l'épirubicine et doit être surveillée pendant tout le traitement pour minimiser le risque de survenue d'une atteinte cardiaque sévère.

Le risque peut être diminué par la surveillance régulière de la FEVG pendant le traitement, avec l'arrêt rapide de l'épirubicine au premier signe d'atteinte fonctionnelle. Les méthodes quantitatives appropriées pour les évaluations répétées de la fonction cardiaque (détermination de la FEVG) sont l'angiographie isotopique (MUGA) ou l'échocardiographie (ECHO).

Il est recommandé de réaliser un bilan cardiaque par ECG et MUGA ou ECHO avant l'instauration du traitement, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité accrue. Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être effectuées, en particulier en cas de doses cumulées d'anthracycline plus élevées. La modalité utilisée pour l'évaluation doit être la même pendant tout le suivi.

Du fait du risque de cardiomyopathie, une dose cumulée de 900 mg/m² de chlorhydrate d'épirubicine ne doit être dépassée qu'avec des précautions extrêmes.

La cardiomyopathie induite par les anthracyclines est associée à une réduction persistante du voltage du complexe QRS, à un allongement au-delà des limites normales de l'intervalle de temps systolique (PPE, période de prééjection) et à une diminution de la fraction d'éjection (TEVG, temps d'éjection ventriculaire gauche). Les modifications de l'électrocardiogramme peuvent indiquer une cardiomyopathie induite par les anthracyclines, mais l'ECG n'est pas une méthode sensible ou spécifique pour surveiller la cardiotoxicité des anthracyclines.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque sont notamment une maladie cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou par des anthracènediones et l'administration concomitante de médicaments pouvant supprimer la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques (par exemple trastuzumab) (voir rubrique 4.5), le risque étant majoré chez les patients âgés.

La surveillance de la fonction cardiaque doit être particulièrement stricte chez les patients qui reçoivent des doses cumulées élevées et chez les patients présentant des facteurs de risque. Cependant, la

cardiotoxicité de l'épirubicine peut survenir à des doses cumulées plus faibles, en présence ou non de facteurs de risque cardiaque.

Il est probable que la toxicité de l'épirubicine et d'autres anthracyclines ou anthracènediones est additive.

En cas de traitement par EPIRUBICINE MEDAC au cours de la grossesse et compte tenu du profil de toxicité cardiaque des anthracyclines telles que l'épirubicine, il est nécessaire de surveiller le fœtus et/ou nouveau-né afin de détecter une éventuelle cardiotoxicité (voir rubrique 4.6).

Cardiotoxicité en cas d'association avec le trastuzumab :

Une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la New York Heart Association [NYHA]) a été observée chez des patients recevant un traitement par le trastuzumab seul ou en association avec des anthracyclines telles que l'épirubicine. Celle-ci peut être modérée à sévère et a été parfois d'issue fatale.

Le trastuzumab et les anthracyclines telles que l'épirubicine ne doivent pas être utilisés actuellement en association, sauf dans le cadre d'une étude clinique bien contrôlée avec surveillance cardiaque. Les patients ayant reçu antérieurement des anthracyclines présentent également un risque de cardiotoxicité lors d'un traitement par le trastuzumab, bien que le risque soit plus faible qu'en cas d'administration concomitante de trastuzumab et d'anthracyclines. La demi-vie rapportée du trastuzumab est longue. Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement par trastuzumab. Les patients recevant des anthracyclines telles que l'épirubicine après l'arrêt du trastuzumab peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 7 mois suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines telles que l'épirubicine au cours de cette période, les patients doivent alors bénéficier d'une surveillance étroite de la fonction cardiaque.

En cas de développement d'une insuffisance cardiaque symptomatique pendant le traitement par le trastuzumab après un traitement par l'épirubicine, celle-ci doit être traitée avec les médicaments habituels dans cette indication.

Toxicité hématologique

Comme les autres agents cytotoxiques, l'épirubicine peut provoquer une aplasie médullaire. Un hémogramme avec formule leucocytaire doit être réalisé avant et pendant chaque cycle de traitement par l'épirubicine. Une leucopénie et/ou une granulopénie (neutropénie) dose-dépendantes, réversibles, sont les principales manifestations de la toxicité hématologique de l'épirubicine et la toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente de ce médicament. La leucopénie et la neutropénie sont généralement plus sévères avec les schémas posologiques à dose élevée, le nadir étant atteint dans la plupart des cas 10 à 14 jours après l'administration du médicament ; cet effet est généralement transitoire, avec une normalisation des taux de leucocytes et de neutrophiles au 21^e jour. Une thrombopénie et une anémie peuvent également survenir. Les conséquences cliniques d'une aplasie médullaire sévère sont notamment : fièvre, infection, sepsis, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire, voire décès.

Leucémie secondaire

Des cas de leucémie secondaire, avec ou sans phase préleucémique, ont été rapportés chez des patients traités par des anthracyclines, y compris l'épirubicine. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque ces médicaments sont administrés en association avec des agents antinéoplasiques altérant l'ADN, avec une radiothérapie, lorsque les patients ont été lourdement prétraités par des médicaments cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. Le temps de latence de ces leucémies peut être de 1 à 3 ans.

Effets gastro-intestinaux

L'épirubicine est émétisante. Une mucite/stomatite apparaît généralement peu après l'administration du médicament et si elle est sévère, elle peut progresser en quelques jours en ulcérations des muqueuses. Chez la majorité des patients, cet effet indésirable est résolu à la troisième semaine de traitement.

Fonction hépatique

L'épirubicine est éliminée principalement par le système hépatobiliaire. Les taux sériques de bilirubine totale et d'ASAT doivent être déterminés avant et pendant le traitement par l'épirubicine. L'élimination du médicament peut être plus faible chez les patients ayant un taux élevé de bilirubine ou d'ASAT, avec une augmentation de la toxicité générale. Des doses plus faibles sont recommandées chez ces patients. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas recevoir l'épirubicine (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

La créatininémie doit être déterminée avant et pendant le traitement. La posologie doit être ajustée chez les patients ayant une créatininémie > 5 mg/dl.

Effets au site d'injection

L'injection dans un petit vaisseau ou des injections répétées dans la même veine peuvent provoquer une phlébosclérose. Le respect des procédures d'administration recommandées peut minimiser le risque de phlébite/thrombophlébite au site d'injection.

Extravasation

Une extravasation d'épirubicine pendant l'injection intraveineuse peut provoquer une douleur locale, des lésions tissulaires sévères (vésication, cellulite sévère) et une nécrose. En cas d'apparition de signes ou symptômes d'extravasation pendant l'administration intraveineuse d'épirubicine, la perfusion du médicament doit être arrêtée immédiatement. L'effet indésirable de l'extravasation des anthracyclines peut être prévenu ou réduit par l'administration immédiate d'un traitement spécifique, par exemple le dexrazoxane (se reporter aux RCP pertinents). La douleur du patient peut être soulagée en refroidissant la zone et en la tenant fraîche et par application d'acide hyaluronique et de DMSO (diméthylsulfoxyde). Le patient doit être surveillé étroitement par la suite, car une nécrose peut survenir après plusieurs semaines. En cas d'extravasation, un chirurgien plasticien doit être consulté en vue d'une éventuelle excision.

Autres

Comme avec les autres agents cytotoxiques, des cas de thrombophlébite et d'événements thromboemboliques, y compris d'embolie pulmonaire (fatale dans certains cas) ont été rapportés lors de l'utilisation d'épirubicine.

Syndrome de lyse tumorale

L'épirubicine peut provoquer une hyperuricémie en raison du catabolisme important des purines qui accompagne la lyse rapide des cellules cancéreuses induite par le médicament (syndrome de lyse tumorale). Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être déterminés après le traitement initial. L'hydratation, l'alcalinisation des urines et une prophylaxie par l'allopurinol pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications possibles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/augmentation de la sensibilité aux infections

L'utilisation d'un vaccin vivant doit être évitée chez les patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie, y compris l'épirubicine, car cela peut entraîner des infections graves, voire fatales (voir rubrique 4.5). Ceci s'applique aussi pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie. Les vaccins à virus tué ou inactivé peuvent être administrés chez les patients recevant l'épirubicine ; cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Tout contact avec des personnes récemment vaccinées contre la poliomyélite doit être évité.

Organes de reproduction

En raison du potentiel génotoxique de l'épirubicine (voir rubrique 5.3), les hommes et les femmes traités par EPIRUBICINE MEDAC doivent utiliser une méthode contraceptive appropriée pendant le traitement et pour une période déterminée après le traitement de 4 mois pour les hommes traités et de 7 mois pour les femmes traitées (voir rubrique 4.6). Il doit être recommandé aux patients qui souhaitent procréer après la fin du traitement de consulter le cas échéant un centre de conseil génétique.

Sodium

Ce médicament contient 0,154 mmol (ou 3,54 mg) de sodium par ml de solution pour perfusion. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. Les différentes présentations d'EPIRUBICINE MEDAC contiennent les quantités de sodium suivantes :

- | | |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Flacon de 5 ml : | Cette présentation contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». |
| Flacon de 10 ml : | Cette présentation contient 35,42 mg de sodium, ce qui équivaut à 1,77 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. |
| Flacon de 25 ml : | Cette présentation contient 88,55 mg de sodium, ce qui équivaut à 4,43 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. |

- Flacon de 50 ml : Cette présentation contient 177,10 mg de sodium, ce qui équivaut à 8,86 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.
- Flacon de 100 ml : Cette présentation contient 354,21 mg de sodium, ce qui équivaut à 17,71 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.
- Flacon de 200 ml : Cette présentation contient 708,42 mg de sodium, ce qui équivaut à 35,42 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.
- Cette présentation est considérée comme riche en sodium. Ceci devrait être particulièrement pris en compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'épirubicine est utilisée principalement en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. Une toxicité additive peut survenir, particulièrement en termes d'effets hématologiques/médullaires et gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

Le risque potentiel de cardiotoxicité peut être majoré chez les patients ayant reçu un traitement concomitant par des agents cardiotoxiques (par exemple 5 fluorouracile, cyclophosphamide, cisplatine, taxanes) ou en cas de radiothérapie concomitante (ou antérieure) de la région médiastinale. L'utilisation d'une polychimiothérapie par l'épirubicine en association avec d'autres médicaments potentiellement cardiotoxiques, ainsi que l'administration concomitante d'autres médicaments cardio actifs (par exemple inhibiteurs calciques) nécessite une surveillance de la fonction cardiaque pendant tout le traitement.

L'épirubicine est fortement métabolisée par le foie. Les modifications de la fonction hépatique induites par les traitements concomitants peuvent modifier le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité de l'épirubicine (voir rubrique 4.4).

Les anthracyclines, y compris l'épirubicine, ne doivent être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques qu'avec une surveillance étroite de la fonction cardiaque du patient. Le risque de développement d'une cardiotoxicité peut également être augmenté chez les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt du traitement par d'autres agents cardiotoxiques, en particulier les agents ayant des demi-vies longues tels que le trastuzumab. La demi-vie du trastuzumab est longue. La substance peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement par trastuzumab. Par conséquent, un traitement à base d'anthracycline doit être évité si possible pendant les 7 mois suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation d'anthracyclines avant ce délai, une surveillance attentive de la fonction cardiaque est recommandée.

La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant l'épirubicine. Ceci s'applique aussi pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie. Les vaccins à virus tué ou inactivé peuvent être administrés ; cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Durant le traitement par l'épirubicine, les patients doivent également éviter tout contact avec des personnes récemment vaccinées contre la poliomyélite.

La cimétidine augmente de 50 % l'ASC de l'épirubicine et doit être arrêtée pendant le traitement par l'épirubicine.

Lorsque le paclitaxel est administré avant l'épirubicine, il peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'épirubicine sous forme inchangée et de ses métabolites, ces derniers n'étant toutefois ni toxiques ni actifs. L'administration concomitante de paclitaxel ou de docétaxel n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'épirubicine lorsque celle-ci était administrée avant le taxane.

Cette association peut être utilisée si l'administration des deux agents est décalée. Les perfusions d'épirubicine et de paclitaxel doivent être effectuées à intervalle d'au moins 24 heures.

Une étude a montré que le docétaxel peut augmenter les concentrations plasmatiques des métabolites de l'épirubicine lorsqu'il est administré immédiatement après celle-ci.

L'utilisation simultanée de vérapamil réduit la disponibilité systémique de l'épirubicine en augmentant sa clairance. Il en résulte une augmentation de la disponibilité systémique des métabolites de l'épirubicine.

Le dexvérapamil peut modifier la pharmacocinétique de l'épirubicine et augmenter éventuellement ses effets myélosuppresseurs.

La quinine peut accélérer la distribution initiale de l'épirubicine du sang vers les tissus et peut avoir une influence sur sa distribution dans les érythrocytes.

L'administration concomitante d'interféron- α 2b peut entraîner une diminution de la demi-vie d'élimination terminale et de la clairance totale de l'épirubicine.

La possibilité d'une perturbation sévère de l'hématopoïèse doit être prise en compte lorsque les patients ont été traités antérieurement par des médicaments ayant des effets sur la moelle osseuse (agents cytostatiques, sulfamides, chloramphénicol, diphénylhydantoïne, dérivés de l'amidopyrine, antirétroviraux).

L'aplasie médullaire peut être majorée chez les patients recevant une anthracycline en association avec le dexrazoxane.

Les médicaments retardant l'excrétion de l'acide urique (les sulfamides, certains diurétiques, par exemple) peuvent entraîner une augmentation de l'hyperuricémie lorsque l'épirubicine est utilisée simultanément.

L'épirubicine se lie à l'héparine ; la formation d'un précipité et une perte d'efficacité des deux agents peuvent survenir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

En raison du potentiel génotoxique de l'épirubicine (voir rubrique 5.3), il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse et d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par EPIRUBICINE MEDAC et au moins 7 mois après la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par EPIRUBICINE MEDAC et au moins 4 mois après la fin du traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'épirubicine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

On ne sait pas si l'épirubicine traverse le placenta, mais compte tenu du poids moléculaire de l'épirubicine, un passage transplacentaire de la mère au fœtus ne peut être exclu.

L'épirubicine est potentiellement tératogène et la prise d'EPIRUBICINE MEDAC durant la grossesse peut entraîner des fausses couches, une toxicité embryonnaire et une mort fœtale. Durant la grossesse, en particulier durant le 1^{er} trimestre, les médicaments cytotoxiques devraient être utilisés dans des indications strictes et lorsque les bénéfices potentiels pour la mère ont été pesés au regard des risques possibles d'effets indésirables sur la reproduction.

En cas de traitement par EPIRUBICINE MEDAC au cours de la grossesse et compte tenu du profil de toxicité cardiaque des anthracyclines telles que l'épirubicine, il est nécessaire de surveiller le fœtus et/ou nouveau-né afin de détecter une éventuelle cardiotoxicité.

Allaitement

Chez l'être humain, l'excrétion de l'épirubicine dans le lait n'est pas connue. L'épirubicine est excrétée dans le lait chez la rate. De nombreux médicaments, y compris d'autres anthracyclines, étant excrétés dans le lait maternel et en raison du potentiel d'effets indésirables graves de l'épirubicine chez les nourrissons allaités, EPIRUBICINE MEDAC est contre-indiqué au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.3). De plus, il est conseillé aux femmes allaitantes de ne pas allaiter pendant au moins 7 jours après la fin du traitement par EPIRUBICINE MEDAC.

Fertilité

Il n'existe pas d'informations concluantes permettant de déterminer si l'épirubicine a un impact négatif sur la fertilité humaine. Néanmoins, l'épirubicine pourrait induire des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. D'autre part, l'épirubicine peut provoquer une aménorrhée ou une ménopause prématurée chez les femmes en préménopause. En raison d'une possible infertilité causée par l'épirubicine, il est recommandé aux hommes et aux femmes avant le début du traitement par EPIRUBICINE MEDAC de se faire conseiller sur la préservation de la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'effet de l'épirubicine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été évalué systématiquement. L'épirubicine peut provoquer des épisodes de nausées et vomissements, ce qui peut altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Plus de 10 % des patients traités sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont : aplasie médullaire, effets gastro-intestinaux, anorexie, alopecie, infection.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés lors du traitement par l'épirubicine et rapportés avec les fréquences suivantes :

- Très fréquent ($\geq 1/10$).
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).
- Très rare ($< 1/10\ 000$).
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection, conjonctivite
	Peu fréquent	Sepsis, pneumonie
	Fréquence indéterminée	Choc septique, cellulite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie aiguë myéloïde (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Aplasie médullaire, leucopénie, granulopénie, neutropénie, anémie, neutropénie fébrile, thrombopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec ou sans choc, incluant éruption cutanée, prurit, fièvre et frissons
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
	Fréquent	Déshydratation
	Rare	Hyperuricémie (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Rare	Sensations vertigineuses
Affections oculaires	Très fréquent	Kératite

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie ventriculaire, bloc atrioventriculaire, bloc de branche, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive (dyspnée, œdème, hépatomégalie, ascite, œdème pulmonaire, épanchements pleuraux, extrasystoles) (voir rubrique 4.4)
	Rare	Cardiotoxicité (anomalies de l'ECG, arythmies, cardiomyopathie)
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur, phlébite
	Fréquent	Hémorragie, rougeur
	Peu fréquent	Thrombophlébite, embolie, embolie artérielle
	Très rare	Choc
	Fréquence indéterminée	Phlébosclérose, thromboembolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Embolie pulmonaire
	Fréquence indéterminée	Hypoxie tissulaire consécutive à l'insuffisance médullaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Stomatite, vomissements, diarrhée, nausées, douleurs abdominales
	Fréquent	Douleur buccale, sensation de brûlure de la muqueuse, œsophagite, douleurs gastro-intestinales, érosion gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal
	Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale, hyperpigmentation de la muqueuse buccale
	Fréquence indéterminée	Ulcération de la bouche, saignement au niveau de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie, toxicité cutanée locale
	Fréquent	Toxicité tissulaire locale, éruption cutanée, prurit, troubles cutanés, hyperpigmentation de la peau et des ongles
	Peu fréquent	Érythème, photosensibilité, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Chromaturie (coloration rouge des urines pendant 1 à 2 jours après l'administration)
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Aménorrhée
	Rare	Azoospermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise, inflammation des muqueuses, fièvre
	Fréquent	Erythème au site de perfusion, nécrose des tissus mous en cas d'extravasation, asthénie, frissons

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Fréquence indéterminée	Douleur locale
Investigations	Très fréquent	Transaminases anormales
	Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Cystite chimique (parfois hémorragique, après administration intravésicale)
	Peu fréquent	Hypersensibilité de la peau irradiée (radiodermite de rappel)

Description d'une sélection d'effets indésirables

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Leucémie aiguë myéloïde secondaire avec ou sans phase préleucémique, chez les patients traités par l'épirubicine en association avec des agents antinéoplasiques induisant des lésions de l'ADN.

Ces leucémies ont un temps de latence court (1 à 3 ans).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Des doses élevées d'épirubicine ont été administrées et bien tolérées chez un grand nombre de patients non traités présentant différents types de tumeurs solides et ont provoqué des effets indésirables qui n'étaient pas différents de ceux observés aux doses conventionnelles, à l'exception de la neutropénie sévère réversible (< 500/mm³ pendant moins de 7 jours) qui est survenue chez la majorité des patients. Une hospitalisation et un traitement de soutien pour des complications infectieuses sévères aux doses élevées n'ont été nécessaires que chez quelques patients.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

L'alopécie, généralement réversible, apparaît chez 60 % à 90 % des patients traités ; elle est accompagnée de l'absence de pousse de la barbe chez les hommes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Mucite ; elle peut apparaître 5 à 10 jours après le début du traitement, et consiste généralement en stomatite avec des zones d'érosions douloureuses, une ulcération et des saignements, essentiellement sur le côté de la langue et la muqueuse sublinguale.

Une douleur locale et une nécrose tissulaire (après une injection paraveineuse accidentelle) peuvent survenir.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Un surdosage aigu d'épirubicine entraînera une aplasie médullaire sévère (dans les 10 à 14 jours ; essentiellement leucopénie et thrombopénie), une toxicité gastro-intestinale (mucite principalement) et des complications cardiaques aiguës (dans les 24 heures). Si des symptômes d'intoxication apparaissent, l'administration de l'épirubicine doit être immédiatement interrompue et un traitement symptomatique doit être instauré.

En cas d'atteinte cardiaque, un cardiologue devra être consulté. En cas d'insuffisance médullaire importante, un traitement substitutif visant à apporter les composants sanguins manquants et le transfert du patient vers une chambre stérile devront être envisagés. L'épirubicine ne peut pas être efficacement éliminée par la dialyse *in vivo*. Il n'existe aucun antidote spécifique connu. Les patients doivent être surveillés étroitement.

Une insuffisance cardiaque latente a été observée avec les anthracyclines plusieurs mois à plusieurs années après la fin du traitement (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être surveillés étroitement. En cas d'apparition de signes d'insuffisance cardiaque, les patients doivent être traités conformément aux recommandations en vigueur.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anthracyclines et apparentés, code ATC : L01DB03

(L : antinéoplasiques et immunomodulateurs)

L'épirubicine appartient au groupe des antibiotiques anthracyclines. L'épirubicine se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse chez des patients présentant des fonctions hépatique et rénale normales, la décroissance plasmatique d'épirubicine est triphasique : une phase très rapide de demi-vie égale à 5 minutes, une phase intermédiaire de demi-vie égale à environ 1 heure et une phase d'élimination très lente de demi-vie de 20 à 40 heures.

Les taux plasmatiques du métabolite d'oxydo-réduction, le 13-hydroxy-dérivé ou épirubicinol, restent inférieurs à ceux du produit inchangé et évoluent parallèlement. Des glucuronides de l'épirubicine ou de l'épirubicinol circulent en quantité importante dans le plasma et sont retrouvés dans les urines et la bile.

L'épirubicine est éliminée en majeure partie par le système hépatobiliaire. La valeur élevée de la clairance plasmatique totale (60 à 80 l/h) traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'épirubicine est mutagène, clastogène et cancérigène chez l'animal.

Les principaux organes cibles de la toxicité suite à l'administration de l'épirubicine à l'animal étaient le système hémolymphopoiétique, le tractus gastro-intestinal, le cœur, les reins, le foie et les organes reproducteurs (atrophie et/ou diminution de poids des testicules, épидидymes, ovaires et utérus ; hypospermatogénèse).

Des études de fertilité chez le rat ont rapporté un effet embryolétal partir de 0,1 mg/kg/jour, et une infertilité à la dose de 0,3 mg/kg/jour (0,01 fois la dose maximale recommandée en clinique). L'administration d'épirubicine au cours de l'organogénèse à des doses allant de 0,03 à 0.1 fois la dose maximale recommandée en clinique induisait chez le rat un effet embryo-foetolétal et tératogène (malformations externes, viscérales, et squelettiques), et chez le lapin une augmentation des avortements en lien avec une toxicité maternelle. Une diminution de la survie périnatale était observée chez le rat à 0,02 fois la dose maximale recommandée en clinique.

Une étude de tolérance locale réalisée sur les rats et les souris a montré que l'extravasation de l'épirubicine provoque la nécrose des tissus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

Il est déconseillé de mélanger ce médicament avec d'autres produits, en particulier l'héparine, avec laquelle un précipité est susceptible de se former.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 30 mois.

Après ouverture : la stabilité physico-chimique du produit dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % a été démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, en cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 200 ml, en flacon (verre) ; boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 572 465 9 4 : 5 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 572 466 5 5 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 572 467 1 6 : 25 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 572 468 8 4 : 50 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 572 469 4 5 : 100 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 572 470 2 7 : 200 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 mars 2008

Date de dernier renouvellement : 01 décembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

spc (FR) Epirubicine medac 2 mg/ml solution for infusion

National version: 08/2023