

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
FARMORUBICINE® 10 MG, 50 MG, POUVRE POUR SOLUTION POUR PERFUSSION
FARMORUBICINE® 150 MG POUVRE POUR SOLUTION INJECTABLE
FARMORUBICINE® 10 MG / 5 ML, 20 MG / 10 ML, 50 MG / 25 ML, 200 MG / 100 ML,
SOLUTION POUR PERFUSSION

DENOMINATION : FARMORUBICINE® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion. FARMORUBICINE® 50 mg, poudre pour solution pour perfusion. FARMORUBICINE® 150 mg, poudre pour solution injectable. FARMORUBICINE® 10 mg / 5 ml, solution pour perfusion. FARMORUBICINE® 20 mg / 10 ml, solution pour perfusion. FARMORUBICINE® 50 mg / 25 ml, solution pour perfusion. FARMORUBICINE® 200 mg / 100 ml, solution pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Pour un flacon de poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable : Chlorhydrate d'épirubicine : respectivement 10 mg, 50 mg, ou 150 mg. Pour un flacon de solution pour perfusion: Chlorhydrate d'épirubicine : respectivement 10 mg, 20 mg, 50 mg, ou 200 mg. **FORMES PHARMACEUTIQUES :** poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable. Solution pour perfusion. **DONNEES CLINIQUES : 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. **Posologie et mode d'administration :** • **Posologie :** • Posologie moyenne de 40 à 100 mg/m² 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. • 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 par cycle en association toutes les 3 à 4 semaines ont été évaluées notamment dans le traitement de 1ère ligne du carcinome mammaire métastatique et suggèrent un rapport bénéfice/risque favorable. • **Mode d'administration :** Administration intraveineuse stricte. Poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable : reconstituer la solution à l'aide de 5 ml (FARMORUBICINE 10 mg), 25 ml (FARMORUBICINE 50 mg) ou 75 ml (FARMORUBICINE 150 mg) d'eau pour préparations injectables ou de solution isotonique de chlorure de sodium. La reconstitution du produit, quel que soit le solvant précité utilisé, est généralement très rapide (moins de 15 secondes) et ne nécessite pas d'agitation. Toutes formes pharmaceutiques : Injection lente dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de solution de glucose isotonique.

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 vomissures 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. **Contre-indications :** Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : • Grossesse – Allaitement (voir « grossesse et allaitement ») • Sa prescription doit être évitée chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique • Toxicité cardiaque majeure induite par les

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
FARMORUBICINE® 10 MG, 50 MG, POUVRE POUR SOLUTION POUR PERFUSION
FARMORUBICINE® 150 MG POUVRE POUR SOLUTION INJECTABLE
FARMORUBICINE® 10 MG / 5 ML, 20 MG / 10 ML, 50 MG / 25 ML, 200 MG / 100 ML,
SOLUTION POUR PERFUSION

anthracyclines • en association avec le vaccin anti-marielle (fièvre jaune) (voir « interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions »). FARMORUBICINE 150 mg, poudre pour solution injectable : Ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants : • en association avec les vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) • en association avec la phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** • **Mises en garde :** Compte tenu du risque de cardiomyopathie par toxicité cumulative, on veillera à ne pas administrer FARMORUBICINE à des malades ayant déjà reçu la dose cumulative maximale autorisée d'autres agents antimétaboliques de la série des anthracyclines. Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux (voir "Effets indésirables") peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par l'épirubicine doit faire l'objet d'une surveillance hématologique. FARMORUBICINE 10mg et 50mg, poudre pour solution pour perfusion et FARMORUBICINE 10mg/5ml, 20mg/10ml, 50mg/25ml et 200mg/100ml, solution pour perfusion : Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués (sauf le vaccin anti-marielle, voir "Contre-indications"), la phénytoïne ou la fosphénytoïne (voir "Interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions"). • **Précautions d'emploi :** Eviter toute extravasation de la perfusion dans les tissus périverneux (risques d'inflammation et de nécrose cutanée). Poursuivre la perfusion de solution isotonique quelques minutes après l'injection de FARMORUBICINE dans le but de rincer la veine. Ne pas mélanger FARMORUBICINE avec un autre produit, notamment l'héparine (risque de précipité), ou des solutions alcalines (entraînant l'hydrolyse de l'épirubicine). Pratiquer avant chaque cycle : • une numération-formule sanguine • un bilan cardio-vasculaire (clinique, électrocardiographique, mesure de la fraction d'éjection ventriculaire), surtout chez les sujets soumis à une radiothérapie thoracique ou ayant déjà reçu un traitement par anthracyclines. Dans les jours qui suivent l'administration du produit, l'uricémie et l'uraturie peuvent s'élever en cas de destruction massive d'un nombre important de cellules tumorales. Solution pour perfusion : Ce médicament contient 17,7 mg (FARMORUBICINE 10 mg/5 ml), 35,4 mg (FARMORUBICINE 20 mg/10 ml), 88,5 mg (FARMORUBICINE 50 mg/25 ml) ou 354,2 mg (FARMORUBICINE 200 mg/100 ml) de sodium par flacon : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Interactions communes à tous les cytotoxiques. En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (acenocoumarol, fluidione, phenindione, tiocloमारol, warfarine). **Associations contre-indiquées (voir " Contre-Indications") :** **Vaccin anti-marielle (fièvre jaune) :** risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. **Associations déconseillées (voir "Mises en garde spéciales") :** **Vaccins vivants atténués (sauf anti-marielle).** Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite). **Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) :** risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique ou risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne. **Association à prendre en compte :** **Immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus). Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération. **Grossesse et allaitement :** FARMORUBICINE est contre-indiquée pendant la grossesse ou l'allaitement. **Effets indésirables :** Transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement : • hypoplasie médullaire • intolérance digestive (anorexie, nausées, vomissements) • asthénie • accès fébriles • stomatite • aménorrhée, azoospermie • alopecie • Complications cardio-vasculaires rares : réduction du volume d'éjection ventriculaire, insuffisance cardiaque. Les insuffisances cardiaques surviennent habituellement pour des doses cumulatives supérieures à 900 mg/m². • Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant l'épirubicine. Avec les inhibiteurs de la topoisomérase II, il a été rapporté une incidence plus élevée qu'attendue de leucémies secondaires se présentant comme des leucémies de novo LAM2, LAM3, LAM4. De telles formes peuvent présenter une courte période de latence (de 1 à 3 ans). Ces formes, accessibles à un traitement curateur, nécessitent un diagnostic précoce et un traitement adapté à visée curative (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). FARMORUBICINE 10 mg et 50mg, poudre pour solution pour perfusion : En raison de la présence de parahydroxybenzoate de méthyle,

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
FARMORUBICINE® 10 MG, 50 MG, POUVRE POUR SOLUTION POUR PERFUSSION
FARMORUBICINE® 150 MG POUVRE POUR SOLUTION INJECTABLE
FARMORUBICINE® 10 MG / 5 ML, 20 MG / 10 ML, 50 MG / 25 ML, 200 MG / 100 ML,
SOLUTION POUR PERFUSSION

risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

Surdosage : Après administration d'une dose unique très élevée de FARMORUBICINE, un accident cardiaque aigu peut intervenir dans les 24 heures et une dépression médullaire sévère dans les 10 à 14 jours suivants. Lors des traitements avec les anthracyclines, des insuffisances cardiaques induites ont été enregistrées 6 mois après l'administration d'une dose très élevée.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques / Antibiotiques cytotoxiques et apparentés / Anthracyclines et apparentées. Code ATC : L01DB03 (L : antinéoplasiques et immunomodulateurs). L'épirubicine appartient au groupe des antibiotiques anthracyclines. L'épirubicine se lie à l'A.D.N et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques. **Propriétés pharmacocinétiques** : Après administration intraveineuse chez des patients présentant des fonctions hépatiques et rénales normales, la décroissance plasmatique de l'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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : **Liste des excipients** : Poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable : parahydroxybenzoate de méthyle, lactose. Solution pour perfusion : acide chlorhydrique, chlorure de sodium. Eau pour préparations injectables. **Incompatibilités** : Ne pas mélanger FARMORUBICINE avec un autre produit, notamment l'héparine (risque de précipité) ou des solutions alcalines (entraînant l'hydrolyse de l'épirubicine). **Durée de conservation** : Poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable : Avant ouverture : 4 ans. Après reconstitution : la solution reconstituée doit être utilisée dans les 48 heures si elle est conservée entre +2 et +8°C et dans les 24 heures si elle est conservée à température ambiante, à l'abri de la lumière. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Solution pour perfusion : 3 ans. A température ambiante et à la lumière, la solution ne se conserve pas au-delà de 7 jours. **Précautions particulières de conservation** : Poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable : A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Solution pour perfusion : A conserver à une température comprise entre +2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur). La conservation au froid peut entraîner la gélification du produit ; il reprend l'aspect d'une solution légèrement visqueuse puis mobile après 2 à 4 heures à température ambiante (15- 25°C).

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination : 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 « Posologie et mode d'administration »). Tout produit utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE : Poudre pour solution pour perfusion : FARMORUBICINE 10 mg : boîte 1 flacon (verre) n° 335 877-1 ; FARMORUBICINE 50 mg : boîte 1 flacon (verre) : n° 335 878-8. Poudre pour solution injectable : FARMORUBICINE 150 mg : boîte 1 flacon (verre) : n° 557 473-4. Solution pour perfusion : FARMORUBICINE 10 mg/ 5 ml : boîte 1 flacon (polypropylène) : n° 561 501-9; FARMORUBICINE 20 mg/ 10 ml : boîte 1 flacon (polypropylène) : n° 561 502-5; FARMORUBICINE 50 mg/ 25 ml : boîte 1 flacon (polypropylène) : n° 561 503-1; FARMORUBICINE 200 mg/ 100 ml : boîte 1 flacon (polypropylène) : n° 561 498-8.

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. Inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100%. Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER 23-25, avenue du Dr. Lannelongue - 75014 Paris. Tél (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 25 avril 2008 (poudre pour solution pour perfusion ou poudre pour solution injectable) - 10 juillet 2009 (solution pour perfusion). Version n° 001-07/09.