

ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

CERUBIDINE 20 mg, poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition de la poudre :

CHLORHYDRATE DE DAUNORUBICINE.....21,4 mg
(Quantité correspondante en DAUNORUBICINE..... 20 mg)
Excipients : Mannitol

Pour un flacon

Composition du solvant (le cas échéant) :

Eau pour préparations injectables

Pour une ampoule de 4 ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Leucémies aiguës.
- Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies :

- Leucémie Aigüe Lymphoïde.
- Leucémie Aigüe Myéloïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes :

La posologie varie en fonction des indications : 30 à 60 mg/m²/j par voie IV, 3 à 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines le plus souvent.

Il est conseillé de ne pas dépasser la dose cumulative totale de 600 mg/m².

Insuffisant hépatique : diminution de la posologie (cf. Précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

La posologie est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle et ajustée si besoin selon la réponse clinique et le statut hématologique des patients. Les protocoles spécifiques et recommandations en cours doivent être consultés pour les traitements et associations recommandées.

Les cures peuvent être espacées de 1 à 6 semaines.

Chez les enfants de plus de 2 ans : Le risque de cardiotoxicité apparaît à partir de la dose cumulée de 300 mg/m².

Chez les enfants de moins de 2 ans (ou dont la surface corporelle est inférieure à 0,5 m²), la dose cumulée maximale est de 10 mg/kg.

La solution à perfuser doit être préparée extemporanément et administrée par voie strictement intraveineuse par l'intermédiaire d'une perfusion rapide afin d'empêcher la stase locale du produit.

Mode d'administration

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 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 des 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 ne doit jamais être utilisé en cas de :

- vaccin antiamarile (fièvre jaune),
- grossesse et allaitement.
- toxicité cardiaque induite par une autre anthracycline ou doses cumulées maximales obtenues pour une autre anthracycline.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance cardiaque avérée.

L'insuffisance coronarienne n'est pas une contre-indication si elle est contrôlée et ne se complique pas d'une altération franche de la fonction ventriculaire gauche.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

- Une surveillance hématologique et cardiaque stricte doit permettre de contrôler efficacement des éventuelles modifications toxiques.
- La Cérubidine sous forme injectable s'administre par voie intraveineuse stricte.

Précautions d'emploi

- Le retentissement de ce produit sur l'hématopoïèse appelle une surveillance très attentive des cytologies sanguines périphérique et médullaire.
- La survenue possible de troubles cardiaques exige un bilan préalable et des contrôles cliniques, radiologiques, électrocardiographiques, échographique ou isotopique.
- En cas d'insuffisance hépatique, la toxicité du produit peut être majorée ; il sera donc nécessaire d'adapter la posologie.
- La cytolyse entraîne une hyperuricémie qu'il convient de surveiller et de prévenir.

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

Anti-cancéreux et INR

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité 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.

Contre-indiquées :

+ **Vaccin antiamarile** : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :

+ **Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)** : Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien 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.

+ **Vaccins vivants atténués (sauf antiamarile)** : 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).

A prendre en compte :

+ **Immunosuppresseurs** : Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

4.6 Grossesse et allaitement

Contre-indiqué.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

*Effets indésirables généraux :

- nausées et vomissements,
- stomatites,
- insuffisance médullaire : une insuffisance médullaire est observée chez tous les patients traités par daunorubicine, pouvant aller jusqu'à une aplasie sévère dans une proportion variable de cas. Elle peut se compliquer d'infection sévère ou opportuniste.
- alopecie dans 90 % des cas, mais réversible à l'arrêt du traitement,
- aménorrhée, azoospermie,
- coloration rougeâtre des urines pendant 48 heures.

On a également signalé l'apparition d'accès fébriles, de douleurs abdominales et de diarrhées.

*Effets indésirables locaux :

Deux types de réactions locales sont décrites :

- L'extravasation avec risque de nécrose : il faut interrompre la perfusion, aspirer le maximum de produit infiltré, faire un pansement froid, injecter éventuellement un corticoïde, appliquer éventuellement localement du DMSO : une surveillance quotidienne est nécessaire.
L'utilisation de cathéters ou de chambres implantables réduit ce risque.
- La réaction de « rappel » en territoire irradié faite de douleurs et d'érythème pouvant durer plusieurs jours.

*Toxicité cardiaque :

- *Toxicité aiguë :*
 - Elle survient dans les 48 heures.
 - Quelques modifications de l'ECG peuvent apparaître : troubles du rythme, allongement de l'espace QT en particulier, le plus souvent sans traduction clinique, ils ne contre-indiquent pas la poursuite du

traitement. Des troubles électrolytiques associés éventuels (hypokaliémie, hyponatrémie) doivent être corrigés.

- Rare est la myopéricardite aiguë d'apparition précoce.
- *Toxicité chronique* :
 - Il s'agit d'une cardiomyopathie pouvant évoluer vers la défaillance cardiaque congestive nécessitant des soins spécialisés mais pouvant conduire au décès.
 - Elle est corrélée à la dose cumulée administrée.
- *Prévention : la toxicité cardiaque peut être prévenue par* :
 - La surveillance clinique.
 - La surveillance régulière de la fonction cardiaque par mesure de la performance ventriculaire échographique ou isotopique : ces examens doivent être effectués avant la première injection et répétés régulièrement, une altération significative fera interrompre le traitement.
 - Certains produits cardioprotecteurs permettraient de limiter les risques de toxicité.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables soient majorés. Il faut donc effectuer régulièrement des numérations formule sanguine et médullaire, et des contrôles cardiologiques, radiologiques et échographiques pour guider d'éventuels gestes symptomatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTHRACYCLINES ET APPARENTES
ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTES
(L : Anticancéreux et immunosuppresseurs)

Antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines (antibiotiques).

Ce médicament interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN.

Aucune étude contrôlée sur la population pédiatrique n'a été conduite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection IV, ce médicament a une demi-vie plasmatique biphasique (40 min et 46-55 h) ; elle est métabolisée dans le foie, son excrétion urinaire est faible (10 % de la dose administrée en 24 h, 25 % en 5 jours). Son élimination biliaire est estimée à 40 %.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Héparine sodique, corticoïdes, fludarabine : risque de précipitation.

6.2 Durée de conservation

Avant reconstitution : 18 mois.

Après reconstitution : cf. rubrique 6.3. Précautions particulières de conservation.

6.3 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution : à conserver à une température inférieure à 25°C.

Après reconstitution : 24 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

6.4 Nature et contenance du récipient

Poudre :

Flacon en verre incolore de type I de 7 ml fermé par un bouchon en caoutchouc butyl.

Solvant :

Ampoule bouteille en verre incolore de type I de 5 ml remplie à 4 ml.

6.5 Mode d'emploi, instruction concernant la 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 (cf. 4.2 Posologie et Mode d'administration).

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

562.010-9 : boîte de 1 flacon (verre incolore) de poudre pour solution pour perfusion + 1 ampoule (verre incolore) de solvant (non commercialisée).

550.480.5 : boîte de 10 flacons (verre incolore) de poudre pour solution pour perfusion.

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.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75014 Paris

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

Novembre 2011/V1.