

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Chlorhydrate de DOXOrubicine pour injection USP 10 mg/flacon, 50 mg/flacon et 150 mg/flacon

Poudre stérile pour solution intraveineuse et intravésicale

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

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

Date de révision :
31 mai 2019

N° de contrôle de la présentation : 227965

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS	41

PrChlorhydrate de DOXOrubicine pour injection USP
10 mg/flacon, 50 mg/flacon et 150 mg/flacon

Poudre stérile pour solution intraveineuse et intravésicale
Antinéoplasique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ATTENTION : LE 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 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 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 UNE ANTHRACÈNE, AINSI QU'EN PRÉSENCE D'UNE CARDIOPATHIE PRÉEXISTANTE, OU SI LES DOSES CUMULÉES 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.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Parentérale et intravésicale	Poudre lyophilisée en flacon de 10 mg, de 50 mg et de 150 mg	Lactose

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP 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 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.

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 **PRÉSENTATION, 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, le mitoxantrone ou la mitomycine C.
- Dépression médullaire marquée et persistante, consécutive à l'emploi d'autres antitumoraux ou à une radiothérapie antérieure
- 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Contre-indication de l'instillation intravésicale

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).
- Une cardiomyopathie, 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. On estime que la probabilité de développer une cardiomyopathie se situe entre 1 et 2 % à une dose totale cumulée de 300 mg/m² de chlorhydrate de doxorubicine, 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. Cette probabilité augmente de façon marquée une fois ce seuil posologique franchi, et il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale cumulée de 550 mg/m² (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système 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. La leucémie secondaire est plus fréquente lorsque les anthracyclines sont combinées à des antinéoplasiques altérant l'ADN, à une radiothérapie, lorsque les patients ont reçu au préalable de fortes doses d'agents cytotoxiques ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. L'incidence cumulée des leucémies secondaires, qui surviennent habituellement dans les 3 années suivant le traitement, allait de 0,2 % après 5 ans à 1,5 % après 10 ans dans deux essais distincts ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématopoïèse*).

- Insuffisance hépatique: La doxorubicine est éliminée principalement par voie hépatobiliaire. Il ne faut pas administrer de doxorubicine en cas d'atteinte hépatique sévère. Il convient de procéder à un bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine) avant et pendant le traitement par le chlorhydrate de doxorubicine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Carcinogénèse, mutagenèse et atteinte de la fertilité

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.

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. Tout homme recevant de la doxorubicine doit utiliser une méthode contraceptive efficace.

Système cardiovasculaire

Des arythmies aiguës menaçant le pronostic vital ont été signalées pendant l'administration de chlorhydrate de doxorubicine et dans les heures suivantes (*voir 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 cardiomyopathie 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 cardiomyopathie liée à l'emploi des anthracyclines et constitue la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce type de médicament.

La probabilité d'installation d'une IC, que l'on évalue à 1 ou 2 % après l'administration d'une dose cumulée de 300 mg/m², augmente lentement jusqu'à ce que la dose cumulée se situe entre 450 et 550 mg/m². Cette probabilité augmente de manière abrupte une fois ce seuil posologique franchi (de 3 à 5 % si la dose cumulée est de 400 mg/m²; de 5 à 8 % si elle est de 450 mg/m², et de 6 à 20 % si elle est de 500 mg/m²). **IL EST RECOMMANDÉ DE NE PAS DÉPASSER UNE DOSE CUMULÉE TOTALE DE 550 mg/m² DE CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE.**

On doit déterminer la dose totale de chlorhydrate de doxorubicine 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. Le trastuzumab 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 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Après l'emploi de doxorubicine, comme 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).

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.

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.

Appareil digestif

La doxorubicine est émétogène. 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 intraveineux 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 hématopoïétique

Comme c'est le cas avec d'autres agents cytotoxiques, l'emploi de la doxorubicine peut entraîner 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 granulocytopenie (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 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 thrombocytopénie 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.

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 %) et/ou à une radiothérapie (2,5 %), le risque étant estimé à 1,5 % après 10 ans. 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.

Foie/voies biliaires/pancréas

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 peut 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Il ne faut pas administrer de doxorubicine en cas d'atteinte hépatique sévère (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

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 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.

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. Afin de réduire au minimum le risque de complications secondaires au syndrome de lyse tumorale, il convient de prévenir l'hyperuricémie en procédant à l'hydratation du patient et à l'alcalinisation de ses urines, et en administrant de l'allopurinol à titre préventif

Mises en garde et précautions supplémentaires relatives aux autres voies d'administration

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).

Populations particulières

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.

Femmes qui allaitent :

La doxorubicine passe dans le lait maternel. La mère qui reçoit un traitement par le chlorhydrate de doxorubicine ne doit pas allaiter.

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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le premier traitement par le chlorhydrate de doxorubicine exige la mise en observation du patient et une surveillance biologique exhaustive.

À l'instar de celui des autres agents cytotoxiques, l'emploi du chlorhydrate de doxorubicine 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 ainsi que les mesures 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 Patients ayant d'autres besoins particuliers *sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

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 fraction d'éjection ventriculaire gauche, 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'électrocardiogramme à l'angiographie MUGA ou à l'échocardiographie, surtout en présence de facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la fraction d'éjection ventriculaire gauche par angiographie isotopique ou échocardiographie, surtout si la dose cumulée d'anthracycline est élevée (p. ex., > 450 mg/m²). La technique d'évaluation employée doit être la même pendant toute la durée du suivi.

Le chlorhydrate de doxorubicine n'est pas un agent antimicrobien.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

<i>Système cardiovasculaire :</i>	Tachycardie sinusale, anomalies de l'électrocardiogramme, 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 du chlorhydrate de doxorubicine ou dans les quelques heures qui suivent (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire : Dose cumulée maximale [550/m²]</i>).
<i>Système hématopoïétique :</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, oesophagite, 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, larmoiement
<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 (réaction évoquant une radiothérapie antérieure), urticaire, érythème des extrémités, érythrodysesthésie palmo-plantaire
<i>Système vasculaire :</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

- Effets locaux :* Cellulite sévère, vésication, nécrose tissulaire due à l'extravasation, traînées érythémateuses le long de la veine à proximité du point d'injection (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*)
- Autres effets :* Anaphylaxie, infection, état septique/septicémie, leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde aiguë, malaise ou asthémie, fièvre, frissons, choc, sensibilité croisée à la lincomycine

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le 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 la rubrique 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.

Les interactions médicamenteuses suivantes ont aussi 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 sorafénib à 400 mg 2 f.p.j.; on ignore l'importance clinique de cette observation; le chlorhydrate de doxorubicine n'est pas indiqué en association avec le sorafénib.
- Interactions médicamenteuses d'importance clinique avec des inhibiteurs de la 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 glycoprotéine P (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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CONSULTER LES DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

Posologie

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 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 supérieur à 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* **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* **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 intraveineuse); 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 les administrations 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 de chlorhydrate de doxorubicine. L'instillation est répétée toutes les semaines pendant 4 semaines, puis tous les mois. Le traitement peut se poursuivre pendant au moins 1 an, puisque aucun effet toxique général important n'a été rapporté. La manipulation et l'élimination des urines excrétées exigent des précautions particulières (*voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION*). 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 du 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.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

L'administration prudente de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP permettra de réduire au minimum le risque d'infiltration périverneuse. 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 faut interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion et il est recommandé de suivre les étapes suivantes :

1. Tenter d'aspirer la solution de chlorhydrate de doxorubicine 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 le chlorhydrate de doxorubicine lentement dans une tubulure où coule librement une solution injectable 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

périveineuse. 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

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

Instillation intravésicale

La doxorubicine doit être instillée 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 de 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.

Reconstitution

Produits parentéraux

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	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 flacons 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 préservateur 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.

SURDOSAGE

Le surdosage aigu du chlorhydrate de doxorubicine aggrave les effets toxiques de la mucosité, 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 supérieure à 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 médicamenteuse présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

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.

Pharmacocinétique

Les résultats des études pharmacocinétiques montrent que la préparation ordinaire ou radiomarquée de chlorhydrate de doxorubicine pour injection est rapidement éliminée du plasma et se lie fortement aux tissus. Comme on a pu le mesurer par des techniques fluorimétriques, de 4 à 5 % environ de la dose administrée est excrétée 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 est récupérée 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 hémato-encéphalique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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 manipule la solution de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP 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. Déposer les aiguilles, seringues, flacons et autres matières qui sont entrés en contact avec la doxorubicine 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 des flacons 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 le flacon pour éviter l'accumulation de pression due à la libération du chlore gazeux. Les flacons ainsi traités doivent être mis 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est présenté en flacons 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 flacons uniservices de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP renfermant 10 mg, 50 mg ou 100 mg de chlorhydrate de doxorubicine sont emballés dans des cartons individuels.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

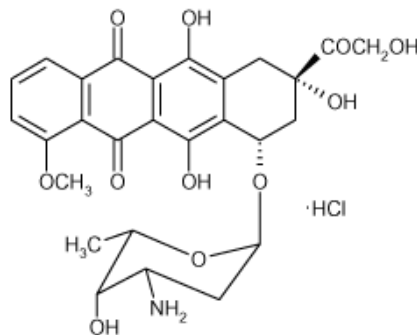
Dénomination commune : Chlorhydrate de doxorubicine

Dénomination chimique : 5,12-naphthacènedione, 10-[(3-amino-2,3,6-tridéoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tétrahydro- 6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxylacétyl)-1-méthoxy-chlorhydrate (8S-cis)-

chlorhydrate de (8S:10S)-10[(3-amino-2,3,6-tridéoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxynaphthacène-5,12-dione (USAN)

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de doxorubicine est le sel d'acide chlorhydrique d'un aminoside produit par *S. peucetius* var. *caesius*. Il s'agit d'une poudre hygroscopique rouge orangé presque inodore dont le point de fusion est de 205 °C. 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.

ESSAIS 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-dessous.

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 rémission complète 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 le chlorhydrate de doxorubicine ont augmenté considérablement les taux de rémission complète 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 de 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 supérieure à 450 mg/m² (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Administrée par voie intraveineuse, 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 est excrétée 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 un patient. En l'espace d'une 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 hémato-encéphalique soit altérée dans de tels cas.

TOXICOLOGIE

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 intraveineuse 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.

Tératologie

L'administration par voie intraveineuse 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 entraîné des résorptions fœtales, tandis que celle 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.

Cancérogenèse

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 intraveineuse, 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.

RÉFÉRENCES

1. Zunino, F., et al: Interaction of Daunomycin and its Derivatives with DNA. *Biochim Biophys. Acta* 277: 489-498, 1972.
2. Di Marco, A., et al: Interaction of Some Daunomycin Derivatives with Deoxyribonucleic Acid and Their Biological Activity. *Biochem. Pharmacol.* 20(6):1323-1328, 1971.
3. Di Marco, A.: Interactions of Oncostatic Agents with Molecular Mechanisms Involved in Transformation and Proliferation. *Eur. Assoc. Cancer Res. 2nd Meet. (Heidelberg, Oct. 2-5, 1973).*
4. Silvestrini, R., et al: Biological Activity of Adriamycin in vitro. *Tumori* 56(3): 137-148, 1970. (It. Eng. summary).
5. Wang, J.J. et al: Comparative Biochemical Studies of Adriamycin and Daunomycin in Leukemic Cells. *Cancer Res.* 32:511-515, 1972.
6. Meriwether, W.D., and Bachur, N.R.: Inhibition of DNA and RNA Metabolism by Daunorubicin and Adriamycin in L1210 Mouse Leukemia. *Cancer Res.* 32:1137-1142, 1972.
7. Vig, B.K.; Chromosome Aberrations Induced in Human Leukocytes by the Antileukemic Antibiotic Adriamycin. *Cancer Res.* 31:32-38, 1971.
8. Duarte-Karim, M.: Affinity of Adriamycin to Phospholipids. A Possible Explanation for Cardiac Mitochondrial Lesions. *Biochem. Biophys. Research Comm.* 71:658-663, 1976.
9. Tritton, T.R. et al: Adriamycin: A Proposal on the Specificity of Drug Action. *Biochem. Biophys. Research Comm.* 84:802-808, 1978.
10. Handa, K. and Sato, S.: Generation of Free Radicals of Quinone Group Containing Anticancer Chemicals in NADPH Microsome System as Evidenced by Initiation of Sulfite Oxidation. *Gann.* 66:43-47, 1975.
11. Bachur, N.R., et al: Anthracycline Antibiotic Augmentation of Microsomal Electron Transport and Free Radical Formation. *Mol. Pharmacol.* 13:901-910, 1977.
12. Doroshow, J.H., et al: Doxorubicin Toxicity: The Interaction of Drug and Endogenous Defenses against Free Radical Attack. *Clin. Res.* 26:434A, 1978.
13. Myers, C.E. et al: Adriamycin: The Role of Lipid Peroxidation in Cardiac Toxicity and Tumour Response. *Science* 197:165-176, 1977.
14. Blum, R.H., and Carter, S.K.: Adriamycin: A New Anticancer Drug with Significant Clinical Activity. *Ann. Intern. Med.* 80:249-259, 1974.
15. Tan, C., et al: Adriamycin Alone and in Combination in the Treatment of Childhood Neoplastic Disease. In, Ghione M., et al (eds.): *Ergebnisse der Adriamycin Therapie. Adriamycin Symposium Frankfurt/Main, 1974.* Berlin: Springer-Verlag, pp. 71-82, 1975.

16. Tan, C., et al: Adriamycin - An Antitumour Antibiotic in the Treatment of Neoplastic Diseases. *Cancer* 32(1):9-19, 1973.
17. Bonadonna, G., et al: Clinical Trials with Adriamycin - Results of Three Years Study. In, Carter, S.K., et al (eds): *International Symposium on Adriamycin*. New York: Springer-Verlag pp. 139-152, 1972.
18. Wang, J.J., et al: Therapeutic Effect and Toxicity of Adriamycin in Patients with Neoplastic Disease. *Cancer* 28(4):837-843, 1971.
19. Rozman, C., et al: Clinical Trials of Adriamycin. In, Carter, S.K., et al.(eds): *International Symposium on Adriamycin*. New York: Springer-Verlag, pp. 188-194, 1972.
20. Madon, E., et al: Adriamycin Use in Solid Tumours and in Lymphoblastic Leukemia of Children. In, Carter, S.K., et al. (eds): *International Symposium on Adriamycin*. New York: Springer-Verlag, pp. 234-235, 1972.
21. Middleman, E., et al: Clinical Trials with Adriamycin. *Cancer* 28(4): 844-850, 1971.
22. Frei, E., III, et al: Clinical Trials of Adriamycin. In, Carter, S.K., et al.(eds): *International Symposium on Adriamycin*. New York: Springer-Verlag, pp. 153-160, 1972.
23. Bonadonna, G., et al: Evaluation of Adriamycin Alone and in Combination in Human Neoplasia. *Int. Cong. Chemotherapy. Abstract 8 (Athens 8-14 Sep 1973). Vol. C (Abstr. B. VII-3)*.
24. O'Bryan, R.M., et al: Phase II Evaluation of Adriamycin in Human Neoplasia. *Cancer* 32:1-8, 1973.
25. Blum, R.H.: An Overview of Studies with Adriamycin in the United States. *Cancer Chemotherapy Rep. Pt. 3,6(2):247-251, Oct. 1975*.
26. Fossati Bellani, F., et al: Adriamycin in Wilm's Tumour Previously treated with Chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 11:593-595, 1975.
27. Benjamin, R.S., et al: Adriamycin Chemotherapy - Efficacy, Safety and Pharmacologic Basis of an Intermittent Single High Dosage Schedule. *Cancer* 33(1):19-27, 1974.
28. Gottlieb, J.A.: Adriamycin: Activity in Solid Tumours. In, Ghione, M., et al. (eds): *Ergebnisse der Adriamycin Therapie. Adriamycin Symposium. Frankfurt/Main 1974*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 95-102, 1975.
29. Benjamin, R.S., et al: Adriamycin: A New Effective Agent in the Therapy of Disseminated Sarcomas. *Med. Ped. Oncology*. 1:63-76, 1975.
30. Oldham, R.K., and Pomeroy, T.C.: Treatment of Ewing's Sarcoma with Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother. Rep.* 56:635-639, 1972.
31. Savlov, E.D., et al: Study of Adriamycin vs. Cycloleucine in Treatment of Sarcomas. *Am. Soc.Clin. Oncol. Proc. 10th Annu. Meet. (Houston, Mar. 27-30, 1974), vol. 15, p. 169, 1974 (Abstr.738)*.

32. Rosenbaum, C., et al: Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 18:287, 1977.
33. Gottlieb, J.A., et al: Adriamycin (NSC 123127) Used Alone and in Combination for Soft Tissue and Bony Sarcomas. Cancer Chemother. Rep. Part 3, Vol. 6:271-282, 1975.
34. Cortes, E.P., et al: Amputation and Adriamycin in Primary Osteosarcoma: A 5-Year Report. Cancer Treat. Rep. 62: 271-277, 1978.
35. Fossati Bellani, F., et al: Adjuvant Treatment with Adriamycin in Primary Operable Osteosarcoma. Cancer Treat. Rep. 62:279-281, 1978.
36. Hoogstraten, B., and George, S.: Adriamycin and Combination Chemotherapy in Breast Cancer. Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet. (Houston, Mar. 27-30, 1974), Vol. 15, p.70, 1974 (Abstr. 279).
37. Gottlieb, J.A., et al: Superiority of Adriamycin over Oral Nitrosoureas in Patients with Advanced Breast Carcinoma. Cancer 33(3): 519-526, 1974.
38. Ahmann, D.I., et al: A Phase II Evaluation of Adriamycin (NSC-123127) as Treatment for Disseminated Breast Cancer. Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet. (Houston, Mar 27-30, 1974), Vol. 15, p.100, 1975. (Abstr. 397).
39. Rosner, K., et al: Randomized Study of Adriamycin (ADM) vs. Combined Therapy (FCP) vs. Adrenalectomy (ADX) in Breast Cancer. Am. Assoc. Cancer Res. Proc. 65th Annu. Meet. (Houston, Mar. 27-30, 1974). Vol. 15, p.63, 1974. (Abstr. 252).
40. Creech, R.H., et al: Low Versus High Dose Adriamycin Therapy of Metastatic Breast Cancer. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:315, 1978.
41. Slavik, M.: Adriamycin Activity in Genitourinary and Gynecologic Malignancy. Cancer Chemother. Rep. Pt. 3,6(2):297-303, Oct. 1975.
42. Cortes, E.P., et al: Adriamycin in Advanced Bronchogenic Carcinoma. Cancer 34:518-525, 1974.
43. Praga, C.: Co-operative Clinical Study on Adriamycin in Advanced Lung Tumours. In, Carter, S.K., et al (eds): International Symposium on Adriamycin. New York: Springer-Verlag, pp.173-179, 1972.
44. Kenis, Y., et al: Results of a Clinical Trial with Intermittent Doses of Adriamycin in Lung Cancer. Eur. J. Cancer, 8:485-489, 1972.
45. Gottlieb, J.A., and Hill, C.S.: Chemotherapy of Thyroid Cancer with Adriamycin. N. Eng. J. Med. 290 4):193-197, 1974.
46. Sokal, M. and Harmer, C.L.: Chemotherapy for Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. Clin. Oncol. 4:3-10. 1978.
47. Moertel, C.C. and Lavin, P.T.:Phase II-III Chemotherapy Studies in Advanced Gastric Cancer. Cancer Treat. Rep. 63:1863-1869, 1979.

48. The Gastrointestinal Tumour Study Group: Phase II-III Chemotherapy Studies in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63:1871-1876, 1979.
49. Moertel, C.G.: Clinical Management of Advanced Gastrointestinal Cancer. *Cancer* 36:675-682, 1975.
50. Sallan, S.E., et al: Intermittent Combination Chemotherapy with Adriamycin for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Results. *Blood* 51:425-433, 1978.
51. Rodriguez, V., et al: Combination 6-mecaptopurine-Adriamycin in Refractory Adult Acute Leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18(4):462-466, 1975.
52. Priesler, H.D., et al: Adriamycin-Cytosine Arabinoside Therapy for Adult Acute Myelocytic Leukemia. *Cancer Treat. Rep.* 61:89-92, 1977.
53. Starling, K.A., et al: Adriamycin, Vincristine, and Prednisone for Remission Induction in Children with Acute Nonlymphocytic Leukemia (ANLL) *Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res.* 21:442, 1980.
54. Preisler, H., et al: Treatment of Acute Myelocytic Leukemia: Effects of Early Intensive Consolidation. *Proc. Amer. Assoc. Cancer REs.* 18:443, 1980.
55. McCredie, K.B.: Current Concepts in Acute Leukemia. *Post. Grad. Med.* 61:221-224, 1977.
56. Elias, L., et al: Reinduction Therapy for Acute Leukemia with Adriamycin, Vincristine, and Prednisone: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat. Rep.* 63:1413-1415, 1979.
57. D'Angio, G.J., et al: Results of the Second National Wilm's Tumour Study (NWTS-2) *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 20:309, 1979.
58. Evans, A.E.: Staging and Treatment of Neuroblastoma. *Cancer* 45:1799-1802, 1980.
59. Benjamin, R.S., et al: Advances in the Chemotherapy of Soft Tissue Sarcomas. *Med. Clin. North Am.* 61:1039-1043, 1977.
60. Antman, K., et al: Effective Adjuvant Chemotherapy for Localized Soft Tissue Sarcoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:141, 1980.
61. Decker, D.A., et al: Preliminary Study of a Combination of Adriamycin, Bleomycin and Diammine dichloroplatinum in Advanced Cancer. *Med. and Ped. Oncology* 5:189-192, 1978.
62. Ultmann, J.E., et al: A "Broad Spectrum" Anticancer Agent Doxorubicin. *Current Prescribing* 8/28, pp. 68-72, 1978.
63. Gasparini, M., et al: Sequential Adjuvant Combination Chemotherapy in Ewing's Sarcoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19-:363, 1978.
64. Sutow, W.W., et al: Multidrug Adjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma: Interim Report of the Southwest Oncology Group Studies. *Cancer Treat. Rep.* 62:289-294, 1978.
65. Ettinger, L.J., et al: Adriamycin (ADR) and Cis-Diammine dichloroplatinum (DPP) as Adjuvant Therapy in Osteosarcoma of the Extremities. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:392, 1980.

66. Marcove, R., et al: Limb Salvage Resection and Chemotherapy (CT): Improved Survival and Function for Osteogenic Sarcoma (OSA) of the Proximal Humerus. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:402, 1980.
67. Eilber, F.B., et al: Limb Salvage for Osteosarcoma. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 20:330, 1979.
68. Jaffe, N., et al: High-dose Methotrexate in Osteogenic Sarcoma: A 5-Year Experience. Cancer Treat. Rep. 62:259-264, 1978.
69. Bull, J.M., et al: A Randomized Comparative Trial of Adriamycin Versus Methotrexate in Combination Drug Therapy. Cancer 41:1649-1657, 1978.
70. Smalley, R.V., et al: A Comparison of Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-Fluorouracil (CAF) and Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Vincristine, Prednisone (CMFVP) in Patients with Metastatic Breast Cancer. Cancer 40:625-632, 1977.
71. DeLena, M., et al: Adriamycin Plus Vincristine Compared to and Combined with Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil for Advanced Breast Cancer. Cancer 35:1108-1115, 1975.
72. Hortobagyi, B.N., et al: Combination Chemotherapy of Ovarian Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP), Adriamycin (Adr) and Cytosin (CTX). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:379, 1978.
73. Creech, R.H., et al: A Comparison of Standard Dose Adriamycin (SDH) and Low Dose Adriamycin (LDA) as Primary Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:142, 1980.
74. Marcus, F., et al: 5FU + Oncovin + Adriamycin + Mitomycin-C (FOAM). An Effective New Therapy for Metastatic Breast Cancer Patients - Even Those Who have Failed CMF. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 20:306, 1979.
75. Muss, H.B., et al: Adriamycin Versus Methotrexate in Five-Drug Combination Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. Cancer 42:2141-2148, 1978.
76. Salmon, S.E. and Jones, S.E.: Studies of the Combination of Adriamycin and Cyclophosphamide (Alone or with Other Agents) for the Treatment of Breast Cancer. Oncology 36: 40-47, 1979.
77. Ehrlich, C.E., et al: Combination Chemotherapy of Ovarian Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP), Adriamycin (Adr) and Cytosin (CTX). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:379, 1978.
78. Turbow, M.M., et al: Chemotherapy of Ovarian Cancer: Randomization between Melphalan and Adriamycin-Cyclophosphamide. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:394, 1978.
79. Williams, C.J. and Whitehouse, J.M.A.: Combination Chemotherapy of Advanced Ovarian Carcinoma with Cis-Diamminedichloroplatinum (DDC) Adriamycin and Cyclophosphamide (PACe). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:136, 1980.

80. Turbow, M.M. et al: Chemotherapy of Ovarian Carcinoma: A Comparison of Melphalan vs. Adriamycin-Cyclophosphamide. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:196, 1980.
81. Ehrlich, C.E., et al: Response, "Second Look": Status and Survival in Stage III-IV Epithelial Ovarian Cancer Treated with Cis-Dichlorodiammine-platinum (IIC)(Cis-Platinum), Adriamycin (Adr) and Cyclophosphamide (CTX). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:423, 1980.
82. Wallach, R.C., et al: Chemotherapy of Recurrent Ovarian Cancer with Cis-Dichlorodiammine Platinum II and Adriamycin. Obstetr. and Gynec. 55:371-372, 1980.
83. Bruckner, H.W., et al: Controlled Prospective Trial of Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-Fluorouracil for the Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Preliminary Report. Cancer Treat. Rep. 63:297-299, 1979.
84. Livingston, R.B., et al: Small-Cell Carcinoma of the Lung: Combination Chemotherapy and Radiation. Ann. Intern. Med. 88:194-199, 1978.
85. Chahanian, A.P., et al: MACC (Methotrexate, Adriamycin, Cyclophosphamide, and CCNU) in Advanced Lung Cancer. Cancer 43:1590-1597, 1979.
86. Gralla, R.J., et al: Cis-dichlorodiammineplatinum II (DDP), Adriamycin and Cyclophosphamide Combination Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Bronchogenic Carcinoma. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 19:353, 1978.
87. Mundia, A., et al: Combination Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 17:107, 1976.
88. Bitran, J.D. et al: Cyclophosphamide, Adriamycin, Methotrexate, and Procarbazine (CAMP) -Effective Four-Drug Combination Chemotherapy for Metastatic Non-Oat Cell Bronchogenic Carcinoma. Cancer Treat. Rep. 60:1225-1230, 1979.
89. Cusumano, C.L., and Thar, T.C.: Aggressive Chemotherapy (CT) for Limited Stage Small Cell Bronchogenic Carcinoma (SCBC). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:447, 1980.
90. Bitran, J., et al: Cyclophosphamide, Adriamycin, and Cis-Platinum in the Treatment of Non- Small Cell Lung Cancer (SLC). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:447, 1980.
91. Evans, W.K., et al: Cyclophosphamide, Adriamycin, and Cis-Platinum in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:447, 1980.
92. Cohen, J.M., et al: MACC in Advanced Lung Cancer (ALC): Reduction in Hematologic Toxicity without Compromising Effectiveness. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 21:450, 1980.
93. Cohen, M.J., et al: Cyclic Alternating Combination Chemotherapy for Small Cell Bronchogenic Carcinoma. Cancer Treat. Rep. 63:163-170, 1979.
94. Greco, F.A.: Small Cell Lung Cancer. Complete Remission and Improved Survival. Am. J. Med. 66:625-630, 1979.
95. Einhorn, L.H., et al: Long Term Results in Combined-Modality Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung. Semin. Oncology 5:309-313, 1978.

96. Butler, T.P., et al: 5-Fluorouracil, Adriamycin and Mitomycin-C (FAM), Chemotherapy for Adenocarcinoma of the Lung. *Cancer* 43:1183-1188, 1979.
97. Hyde, L., et al: Combined Chemotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Chest* 23:603-607, 1978.
98. Santoro, A. et al: Non-Cross Resistant Regimens (MOPP and ABVD) vs. MOPP alone in Stage IV Hodgkin Disease (HD). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:470, 1980.
99. Santoro, A., and Bonadonna, G.: Prolonged Disease-Free Survival in MOPP-Resistant Hodgkin's Disease After Treatment with Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2:101-105, 1979.
100. Porzig, K.J., et al: Treatment of Advanced Hodgkin's Disease with B-CAVe Following MOPP Failure. *Cancer* 41:1670-1675, 1980.
101. McKelvey, E.M.: Review of CHOP-HOP Combination Chemotherapy in Malignant Lymphoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19:415, 1978.
102. Canetta, R., et al: Sequential Non-Cross Resistant Regimens (CVP and ABP) in Advanced Non-Hodgkin Lymphomas (NHC). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:189, 1980.
103. Laurence, J.C., et al: Six Drug (COP-BLAM) Combination Chemotherapy of Diffuse Histiocytic Lymphoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:191, 1980.
104. Monfardini, S., et al: Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (CVP) Versus Adriamycin, Bleomycin and Prednisone (ABP) in Stage IV Non-Hodgkins Lymphomas. *Med Pediatr Oncol.* e:67-74, 1977.
105. Schein, P.S., et al: Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (BACOP) Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma. *Ann. Inter. Med.* 85:417-422, 1976.
106. Williams, S.D., et al: Chemotherapy of Bladder Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (DDP) Adriamycin (Adr) and 5-Fluorouracil (5-FU). *proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 19:316, 1978.
107. Yagoda, A.: Chemotherapy of Metastatic Bladder Cancer. *Cancer* 45:1879-1888, 1980.
108. Sternberg, J.J., et al: Combination Chemotherapy (CISCA) for Advanced Urinary Tract Carcinoma. *JAMA* 23:2282-2287, 1977.
109. Schein, P.S., et al: The FAM (5-Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin-C) and SMF (Streptozotocin, Mitomycin-C, 5-Fluorouracil) Chemotherapy Regimens. In: *Mitomycin-C. Current Status and New Developments.* Schein PS ed, New York, Academic Press 1979, pp.133-143.
110. Panattiere, F.J. and Heilbrun, L.: Experiences with Two Treatment Schedules in the Combination Chemotherapy of Advanced Gastric Carcinoma. In: *Mitomycin C. Current Status and New Developments.* Schein PS ed. New York, Academic Press 1979 pp. 145-157.

111. Bitran, J.D., et al: Treatment of Metastatic Pancreatic and Gastric Adenocarcinomas with 5-Flourouracil, Adriamycin and Mitomycin C (FAM) *Cancer Treat, Rep.* 63:2041-2051, 1979.
112. Bunn, P.A., Jr., et al: 5-Flourouracil, Methyl CCNU, Adriamycin and Mitomycin C in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 62:1287-1293, 1978.
113. Levi, J.A., et al: Improved Combination Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Br Med J* 2:1471-1473, 1979.
114. Woods, R.L., et al: Metastatic Adenocarcinomas of Unknown Primary Site. *N. Engl. J. Med.* 303:87-89, 1980.
115. Valentine, J., et al: Combination Chemotherapy for Adenocarcinoma of Unknown Primary Origin. *Cancer Clin. Trials* 2:265-268, 1979.
116. Davis, H.L.: Daunorubicin and Adriamycin in Cancer Treatment: An Analysis of Their Roles and Limitations. *Cancer Treat Rep.* 63:809-815, 1979.
117. Falkson, G., et al: Chemotherapy Studies in Primary Liver Cancer. *Cancer* 42:2149-2156, 1978.
118. Dewys, W.D., et al: Comparative Trial of Adriamycin and 5-Flourouracil in Advanced Prostatic Cancer-Progress Report. *Cancer Treat Rep.* 61:325-330, 1977.
119. Ihde, D., et al: Effective Treatment of Hormonally Unresponsive Metastatic Carcinoma of the Prostate with Adriamycin and Cyclophosphamide. *Cancer* 45:1300-1310, 1980.
120. deTribolet, N., and Barrelet, L.: Successful Chemotherapy of Pinealoma. *Lancet* 2:1228-1229, 1977.
121. Drasin, H.: Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *West. Med. J.* 128:106-111.1978.
122. Alberts, D.S., and Salmon, S.E.: Adriamycin (NSC-123127) in the Treatment of Alkylator-Resistant Multiple Myeloma: A Pilot Study. *Cancer Chemother. Rep.* 59:345-350, 1975.
123. Johnson, P.J., et al: Induction of Remission in Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin. *Lancet* 1:1006-1009, 1978.
124. Bruckner, H.W. and Deppe, G.: Combination Chemotherapy of Advanced Endometrial Adenocarcinoma With Adriamycin, Cyclophosphamide, 5-Flourouracil and Medroxyprogesterone Acetate. *Obstet. Gynec.* 50:105-125, 1977.
125. Thigpen, J.T., et al: Phase II Trial of Adriamycin in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat. Rep.* 63:21-27, 1979.
126. Nathanson, L. and Kovacs, S.G.: Chemotherapeutic Response in Metastatic Medulloblastoma. Report of two cases and a review of the Literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 4:105-110, 1978.

127. Legha, S.S., et al: Chemotherapy for Metastatic Carcinoid Tumours: Experiences with 32 Patients and a Review of the Literature. *Cancer Treat. Rep.* 61:1699-1703, 1977.
128. Camabareri, R.J., et al: FAM, 5-Flourouracil (F), Adriamycin (A) and Mitomycin-C(M) in Cholangiocarcinoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer. REs.* 21:419, 1980.
129. Scouros, M., et al: Complete Remission (CR) in Chronic Lumphocytic Leukemia (CLL) Treated with Combination Chemotherapy. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:441, 1980.
130. Odujinhin, O., et al: Clinical Experience with Adriamycin. *Cancer Chemother. Rep.* 37:95, 1973.
131. Minow, R.A., et al: Adriamycin Cardiomyopathy: An Overview with Determination of Risk Factors. *Cancer Chemother. Rep. Pt. 3, 6(2):* 195-201, Oct. 1975.
132. Gilladoga, A., et al: The Cardiotoxicity of Adriamycin (NSC-123127) in Children. *Cancer Chemother. Rep. Pt. 3, 6(2):* 203-214, Oct. 1975.
133. Merrill, J., et al: Adriamycin and Radiation: Synergistic Cardiotoxicity. (Letter to the Editor). *Ann. Intern. Med.* 82(1): 122-123, Jan. 1975.
134. Denine, E.P., and Schmidt, L.H.: Adriamycin-induced Myopathies in the Rhesus Monkey with Emphasis on Cardiomyopathy. *Sec. Toxicol. 14th Annu. Meet. (Williamsburg, Va, 9-13, Mar. 1975). Abstracts of Papers.* p.81, 1975 (Abstr. 101).
135. LeFrak, E.A., et al: A Clinicopathologic Analysis of Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer* 32(2): 302-314, 1973.
136. Billingham, M., et al: Endomyocardial Biopsy Findings in Adriamycin Treated Patients. *Am. Soc. Clin. Oncol. Proc. 12th Annu. Meet. (Toronto, Canada, May 4-5, 1976). Vol. 17, p.* 281, 1976. (Abstr. C-180).
137. Jaenke, R.S.: Delayed and Progressive Myocardial Lesions After Adriamycin Administration in the Rabbit. *Cancer Res.* 36:2958-2966, Aug. 1976.
138. Cortes, E.P., et al: Adriamycin Cardiotoxicity - A Clinicopathological Correlation. *Cancer Chemother. Rep., Pt. 2, 6(2):*215-225, Oct. 1975.
139. Minow, R.A., et al: QRS Voltage Change with Adriamycin Administration. *Cancer Treat. Rep.* 62(6):931-934, June 1978.
140. Carlon, G.C.: Prazosin in Acute Anthracycline Cardiomyopathy. *Chest* 77: 570-572, 1980.141.
141. Ewy, G.A., et al: Detection of Adriamycin Cardiotoxicity by Echocardiography. *Ariz. Med.* 35:402-405, 1978.
142. Balcerzak, S.P., et al.: Systolic Time Intervals in Monitoring Adriamycin-induced Cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 62:893-899, 1978.
143. Bloom, K.R., et al: Echocardiographic Evaluation of Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer* 41:1265-1269, 1978.

144. Ramos, A., et al: Echocardiographic Evaluation of Adriamycin Cardiotoxicity in Children. *Cancer Treat. Rep.* 60:1281-1284, 1976.
145. Alexander, J. et al: Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantitative Radionuclide Angiocardiology. *N. Eng. J. Med.* 300:278-283, 1979.
146. Billingham, M.E.: Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphologic Changes. *Cancer Treat. Rep.* 62:865-872, 1978.
147. Mason, J.W., et al: Invasive and Noninvasive Methods of Assessing Adriamycin Cardiotoxic Effects in Man: Superiority of Histopathologic Assessment Using Endomyocardial Biopsy. *Cancer Treat. Rep.* 62:857-864, 1978.
148. Bristow, M.R., et al.: Doxorubicin Cardiomyopathy: Evaluation by Phonocardiography, Endomyocardial Biopsy and Cardiac Catheterization. *Ann. Inter. Med.* 88:168-175, 1975.
149. Wortman, J.E., et al: Sudden Death During Doxorubicin Administration. *Cancer* 44(5): 1588-1591, Nov. 1979.
150. Ershler, W.B., et al: Adriamycin Enhancement of Cyclophosphamide-induced Bladder Injury. *J. Urol.* 123:121-122, 1980.
151. Greco, F.A., et al: Adriamycin and Enhanced Radiation Reaction in Normal Esophagus and Skin. *Ann. Intern. Med.* 85(3):294-298, 1976.
152. Mayer, E.G., et al: Complications of Irradiation Related to Apparent Drug Potentiation by Adriamycin. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1:1179-1188, 1976.
153. Thompson, D.J., et al: Differential Sensitivity of the Rat and Rabbit to the Teratogenic and Embryo-Toxic Effects of Eleven Antineoplastic Drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45:353, 1978.
154. Casazza, A.M., et al: Tumours and Dental and Ocular Abnormalities After Treatment of Infant Rats with Adriamycin. *Tumori.* 63:331-338, 1977.
155. Données internes, Adria Laboratories, Columbus, Ohio.
156. Luce, J.K., et al: Prevention of Alopecia by Scalp Cooling of Patients Receiving Adriamycin. *Cancer Chemother. Rep.* 57:108, 1973.
157. Dean, J.C., et al: Prevention of Doxorubicin-induced Hair Loss with Scalp Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 301:1427-1429, 1979.
158. Barlock, A.L., et al: Nursing Management of Adriamycin Extravasation. *Am. J. Nursing* pp.95-96, Jan. 1979.
159. Zweig, T.I., and Kabakow, B.: An Apparently Effective Counter-measure for Doxorubicin Extravasation. *JAMA* 239:2116, 1978.
160. Rudolph, R., et al: Skin Ulcers Due to Adriamycin. *Cancer* 38: 1087-1094, Sept. 1976.

161. Reilly, J.J., et al: Clinical Course and Management of Accidental Adriamycin Extravasation. *Cancer* 40:2053-2056, 1977.
162. Bowers, D.G. and Lynch, J.B.: Adriamycin Extravasation. *Plastic Reconstruct. Surg.* 61:86-92, 1978.
163. Rudolph, R.: Ulcers of the Hand and Wrist Caused by Doxorubicin Hydrochloride. *Orthoped. Rev.* 7:93-95, 1978.
164. Etcubanas, E., and Wilbur, Jr.: Uncommon Side Effects of Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother. Rep.* 58:757-758, 1974.
165. Donaldson, S.S., et al: Adriamycin Activating a Recall Phenomenon After Radiation Therapy. *Ann. Intern. Med.* 81(3):407-408, 1974.
166. Lenaz, L., and Page, J.A.: Cardiotoxicity of Adriamycin and Related Anthracyclines. *Cancer Treat. Rep.* 3:111-120, 1976.
167. Cortes, E.P., et al: Adriamycin Cardiotoxicity in Adults with Cancer. *Clin. Res.* 21:412, 1973.
168. Von Hoff, D.D., et al: Risk Factors for Doxorubicin-induced Congestive Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 91:710-717, 1979.
169. Praga, C., et al: Adriamycin Cardiotoxicity: A Survey of 1273 Patients. *Cancer Treat. Rep.* 63:827-834, 1979.
170. Rinehart, J. et al: Adriamycin Cardiotoxicity in Man. *Ann. Intern. Med.* 81:475-478, 1974.
171. Burg, J.R., et al: Evaluation of Cardiac Function during Adriamycin Therapy. *J. Surg. Oncol.* 6:519-529, 1974.
172. Hutchinson, R.J., et al: Systolic Time Intervals in Monitoring for Anthracycline Cardiomyopathy in Pediatric Patients. *Cancer Treat. Rep.* 62:907-910, 1978.
173. Benjamin, R.S., et al: An Endomyocardial Biopsy Study of Anthracycline-induced Cardiomyopathy; Detection, Reversibility and Potential Amelioration. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 20:372, 1979.
174. Bristow, M.: Rational System for Cardiac Monitoring in Patients Receiving Anthracyclines. *Amer. Assoc. Cancer Res.* 21:356, 1980.
175. Billingham, M.E., et al: Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphologic Changes. *Cancer Treat. Rep.* 62:865-872, 1978.
176. Haskell, C.M., et al: Adriamycin (NSC-123127) by Arterial Infusion of Adriamycin in the Treatment of Cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 144:335-338, 1977.
177. Kraybill, W.G., et al: Regional Intra-Arterial Infusion of Adriamycin in the Treatment of Cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 144:335-338, 1977.

178. Garnick, M.B., et al: A Clinical Pharmacological Evaluation of Hepatic Artery Infusion of Adriamycin. *Cancer Res.* 39:4105-4110, 1979.
179. Pavone-Macaluso, M., et al: Permeability of the Bladder Mucosa to Thiotepa, Adriamycin, and Daunorubicin in Men and Rabbits. *Urological Res.* 4:9-13, 1976.
180. Edsmyr, F., et al.: Intravesical Therapy with Adriamycin in Patients with Superficial Bladder Tumours. In. *Proc. First Conf. on Treatment of Urinary Tract Tumours with Adriamycin.* Tokyo, May 12, 1979, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.
181. Banks, M.D., et al: Topical Instillation of Doxorubicin Hydrochloride in the Treatment of Recurring Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J. Urol.* 1118:757-760, 1977.
182. Yesair, D.W., et al: Pharmacokinetics and Metabolism of Adriamycin and Daunorubicin. In, Carter, S.K., et al (eds): *International Symposium on Adriamycin.* New York: Springer-Verlag, pp.117-123, 1972.
183. Di Fronzo, G., et al: Distribution and Metabolism of Adriamycin in Mice. *Eur. J. Clin. Biol. Res.* 16(6):572-576, 1971.
184. Di Fronzo, G., et al: Distribution and Excretion of Adriamycin in Man. *Biomedicine* 19:169-171, 1973.
185. Benjamin, R.S., et al: Pharmacokinetics and Metabolism of Adriamycin in Man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14:592-600, 1973.
186. Bachur, N.R., et al: Human Biliary Metabolites of Adriamycin (A) and Daunorubicin (D). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 14:14, 1973 (Abstr).
187. Benjamin, R.S., et al: Biliary Excretion of Adriamycin (A) in Man. *Clin. Res.* 22:483A, 1974.
188. Bertazzoli, C., et al: Adriamycin: Toxicity Data, *Experientia* 26:389-390, 1970.
189. Bertazzoli, C., et al: Chronic Toxicity of Adriamycin: A New Antineoplastic Antibiotic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:287-301, 1972.
190. Bertazzoli, C., et al: Different Incidence of Breast Carcinomas or Fibroadenomas in Daunorubicin or Adriamycin Treated Rats. *Experientia* 27:1209-1210, 1971.
191. Edsmyr, R., Andersson, L.: Chemotherapy in Bladder Cancer. *Urological Res.* 1978; 6:263-264.
192. Jacobi, G.H., Kurth, K.H., Klippel, K.F., et al: On the Biological Behaviour of T1-transitional Cell Tumours of the Urinary Bladder and Initial Results of the Prophylactic Use of Topical Adriamycin Under Controlled and Randomized Conditions. Edsmyr F. (ed.), *Diagnostics and Treatment of Superficial Urinary Bladder Tumours.* Radiumhemmet Karolinska Hospital, Stockholm: 83-94, Sept. 15, 1978.
193. Matsumura, Y., Ozaki, Y., Ohmori, H." Intravesical Instillation Therapy: *Proc. First Conf. on Treatment of Urinary Tract Tumours with Adriamycin.* Tokyo, May 12, 1979, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd., 3-10.

194. Schulman, C.C.: Intravesical Chemotherapy for Superficial Bladder Tumours. In Denis, L., Smith, P.H., Pavone-Macaluso, M. (eds.) *Clinical Bladder Cancer*: 101-111, Plenum, New York, 1982.
195. Blist Italian Co-Operative Group: Intravesical Doxorubicin for Prophylaxis of Superficial Bladder Tumours. *Cancer*: 54:756-761, 1984.
196. Horn, Y., Eidelman, A., Walach, N., et al: Intravesical Chemotherapy in a Controlled Trial with Thio-TEPA versus Doxorubicin Hydrochloride. *J. Urol.* 125:652-654, 1981.
197. Pavonne-Macaluso, M.: Intravesical Chemotherapy in the Treatment of Bladder Cancer. In Jones, S.E.: *Current Concepts in the Use of Doxorubicin*. Chemotherapy: 137-144, 1982.
198. Garnick, M., Schade, D., Israel, M., et al: Intravesical Adriamycin for Prophylaxis in the Management of Recurrent Superficial Bladder Cancer. *J. Urol.*: 53:585-587, 1983.
199. Kurth, H.H., Schroder, F.H., Tunn, V., et al: Adjuvant Chemotherapy of Superficial Transitional Cell Bladder Carcinoma: Preliminary Results of A European Organization for Research on Treatment of Cancer. Randomized Trial Comparing Doxorubicin Hydrochloride, Ethoglucid and Transitional Resection Alone. *J. Urol.*: 132:258-262, 1984.
200. Weiss, A., Metter, G., Fletcher, W., et al: Studies on Adriamycin Using a Weekly Regimen Demonstrating its Clinical Effectiveness and Lack of Cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 60:813-822, 1976.
201. Weiss, A., Manthel, R.: Experience with the Use of Adriamycin in Combination with Other Anticancer Agents Using a Weekly Schedule with Particular Reference to Lack of Cardiac Toxicity. *Cancer*: 40:2046-2052, 1977.
202. Valdiviesio, M., Burgess, M., Ewer, M., et al: Adriamycin Given as a Weekly Schedule Without a Loading Course: Clinically Effective with Reduced Incidence of Cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 64:47-51, 1980.
203. Chlebowski, R., Paroly, W., Pugh, R., et al: Adriamycin Given as a Weekly Schedule Without a Loading Course: Clinically Effective with Reduced Incidence of Cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1980; 64:47-51.
204. Torti, F., Aston, D., Lum, B., et al: Weekly Doxorubicin in Endocrine-Refractory Carcinoma of the Prostate. *J. Clin. Oncol.* 1(8): 477-482, 1983.
205. Legha, S., Benjamin, R., Mackay, B., et al: Reduction of Doxorubicin Cardiotoxicity by Prolonged Continuous Infusion. *Ann. Intern. Med.* 96(2): 133-139, Feb. 1982.
206. Lokich, J., Bothe, A., Zipoli, T., Green, R., et al: Constant Infusion Schedule for Adriamycin: A Phase I-II Clinical Trial of a 30-Day Schedule by Ambulatory Pump Delivery System. *J. Clin. Oncol.* 1(1): 24-28, 1983.
207. Garnick, M., Weiss, G., Steele, G., et al: Clinical Evaluation of Long-Term, Continuous-Infusion Doxorubicin. *Cancer Treat. Rep.* 67(2): 1-10, 1983.
208. Legha, S., Benjamin, R., Mackay, B., et al: Adriamycin Therapy by Continuous Intravenous Infusion in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 49(9): 1762-1766, March, 1982.

209. Données internes, Adria Laboratories, Columbus, Ohio.
210. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1321-1327.
211. Wang SQ. Electrocardiogram analysis of Adriamycin cardiotoxicity in 160 cases. *Chin J Oncol* 1991;13:71-73.
212. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J. Nucl. Cardiol.* 2000; 7: 53-62.
213. Bielack SS, Erttmann R, Kempf-Bielack B, Winkler K. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficacy of doxorubicin: what do we know in the mid-nineties? *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1652-1660.
214. Lebwohl DE, Canetta R. New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (Suppl. 6): 139-46.
215. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, et al. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998;16(12).
216. Downing JR, Look AT. MLL fusion genes in the 11q23 acute leukemias. In: *Molecular Genetics and Therapy of Leukemia*, eds. EJ Freireich & H Kantarjian. Kluwer Acad., Norwell, Mass., 1996, pp. 73-92.
217. Mazué G, Williams GM, Iatropoulos MJ, et al. Anthracyclines: Review of genotoxicity and carcinogenicity studies. *Int J Oncol* 1996;8:525-536.
218. Mazué G, Iatropoulos M, Imondi A, et al. Anthracyclines: A review of general and special toxicity studies. *Int J Oncol* 1995;7:713-726.
219. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GNB. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-50.
220. Falkson G, Gelman RS, Torney DC, et al. The ECOG experience with cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1985;56(2):219-24.
221. Da Cunha MF, Meistrich ML, Ried HL, et al. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. *J Urol* 1983;130(5):927-930.
222. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993;11(2):239-247.
223. Bertazzoli C, Rallo F. Adriamycin - Effect on fertility and reproduction in female rats treated intravenously. *Farmitalia Carlo Erba; 1977 Jun. Report No.DOXO/445i.*

224. Bertazzoli C. Adriamycin - Teratological study in rats (intravenous administration). Farmitalia Carlo Erba;1977 Sept. Report No. DOXO/446i.
225. Merei J, Hastorpe S, Farmer P, Hutson J.M. Visceral anomalies in prenatally adriamycin-exposed rat fetuses: A model for the VATER association. *Pediatr Surg Int* 1999;15:11-16.
226. Kotsios C, Merei J, Hutson JM, Graham HK. Skeletal anomalies in the adriamycin-exposed prenatal rat: A model for VATER association. *J Orthop Res* 1998;16(1):50-53.
227. Menegola E, Broccia ML, Prati M, et al. Comparative embryotoxicity of four anthracyclines: In vitro study on their effects on glutathione status. *Toxicol In vitro* 1997;11(1-2):33-41.
228. Bertazzoli C. Adriamycin?Teratological study in rabbits (i.v. administration). Farmitalia Carlo Erba;1977 Sept: Report No. DOXO/447i.
229. Artlich A, Moller J, Tschakaloff A, et al. Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukemia-- neonatal and infantile course. *Eur.J.Pediatr* 1994;153:488-91.
230. Galassi A, Hubbard SM, Alexander HR, Steinhaus E. Chemotherapy administration: practical guidelines. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd Edition, eds. Chabner BA and Longo DL. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa. pp. 529-51, 1996.
231. AHFS Drug Information. Antineoplastic agents - doxorubicin hydrochloride. 2000, pp 913.
232. Dorr RT, Alberts DS. Pharmacology of doxorubicin. In *Current Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*. ed SE Jones, 1982.
233. Bonadonna G. Present Role of Doxorubicin (Adriamycin) in the treatment of neoplastic disease. *Clin Trials J* 1987;24(1), 3-10
234. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al: Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Brit J of Cancer* 2004; 91: 37-44.
235. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa J, et al: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 191-96.
236. Shan K, Lincoff MA, Young, JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann of Inter Med* 1996; 125(1): 47-58.
237. Green DM, Yevgeny A, Grigoriev, BN, et al: Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From The National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1926-34.
238. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and higher drug dose risk for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Eng J Med* 1995; 332: 1738-43.
239. Silber JH, Jakacki RI, Larse RL, et al: Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:477-79.

240. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al: Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Doxorubicin-Cyclophosphamide Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1195-1204.
241. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, et al: Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2722-30.
242. Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Annals of Oncology* 2006; 17:866-73.
243. Richly H., Schultheis B., Adamietz IA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase I extension trial. *European Journal of Cancer* 2009; 45:579-87.
244. Quartino A et al. Population pharmacokinetic and covariate analyses of intravenous trastuzumab (Herceptin), a HER2-targeted monoclonal antibody, in patients with a variety of solid tumours. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019; 83:329-340.
245. Monographie d'Adriamycin^{MD} PFS, numéro de contrôle 224489, Pfizer Canada SRI, 9 avril 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS

PrChlorhydrate de DOXOrubicine pour injection USP

10 mg/flacon, 50 mg/flacon et 150 mg/flacon

Poudre stérile pour solution intraveineuse et intravésicale

Antinéoplasique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux pour provoquer la régression de plusieurs types de tumeurs cancéreuses.

Pour le traitement des tumeurs superficielles de la vessie, Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est administré directement dans la vessie.

Les effets de ce médicament :

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est un agent de chimiothérapie qui est souvent utilisé en association avec d'autres médicaments pour détruire les cellules cancéreuses. La plupart des agents de chimiothérapie (dont Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP) agissent en détruisant les cellules à division rapide, comme les cellules cancéreuses. Ils peuvent aussi altérer les cellules normales.

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

Administration par voie intraveineuse :

- allergie à Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP ou à tout composant du médicament ou du contenant de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP;
- allergie à d'autres anthracyclines ou anthracènediones telles que le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C;
- diminution persistante du nombre de globules sanguins (dépression médullaire);
- maladie sévère du foie;
- maladie cardiaque sévère;
- crise cardiaque récente;
- arythmie (rythme cardiaque irrégulier) sévère;

- antécédents de maladie cardiaque sévère;
- traitement antérieur par des doses cumulées maximales de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines et anthracènediones. Une accumulation de doses d'anthracyclines peut être dangereuse pour le cœur.

Administration par voie intravésicale :

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

L'ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de doxorubicine

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Lactose

La présentation :

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est offert en flacons unidoses contenant 10 mg, 50 mg ou 150 mg de chlorhydrate de doxorubicine, emballés dans des cartons individuels.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si on vous prescrit Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, il vous sera administré uniquement par un médecin ou une infirmière 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 :

- **Insuffisance cardiaque (lésions du muscle du cœur). Il s'agit d'une diminution de la capacité du cœur à pomper efficacement le sang. Cela peut provoquer un essoufflement, une enflure des jambes, des battements cardiaques irréguliers et la mort subite. Le risque d'insuffisance cardiaque augmente avec la dose. L'insuffisance cardiaque peut apparaître durant le traitement ou plusieurs années après celui-ci.**
- **Risque de nouveaux cancers. Vous avez un plus grand risque de développer certains cancers du sang appelés « leucémie myéloïde aiguë » et « syndrome myélodysplasique ». Ceux-ci peuvent se manifester de 1 à 3 ans après le traitement par le chlorhydrate de doxorubicine. 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. Le chlorhydrate de doxorubicine causera des dommages s'il s'écoule à l'extérieur de la veine sous votre peau. 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.

- **Baisse du nombre de globules sanguins. Le chlorhydrate de doxorubicine peut provoquer une baisse sévère 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.**
- **Risque de troubles du foie. Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Vous ne devez pas recevoir Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP si vous souffrez d'une maladie du foie sévère.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP si :

- vous avez une faible numération globulaire (nombre peu élevé de globules sanguins);
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, avez récemment subi une crise cardiaque ou avez un rythme cardiaque irrégulier;
- vous prenez d'autres médicaments (y compris des bloqueurs des canaux calciques) ou avez déjà reçu un traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP ou d'autres médicaments anticancéreux, y compris des anthracyclines (médicaments toxiques pour le cœur);
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez.

Comme Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut avoir des effets néfastes sur le fœtus, il faut informer les femmes qu'elles ne doivent pas devenir enceintes. Les femmes traitées par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut porter atteinte à la fertilité et causer des lésions aux chromosomes présents dans le sperme. Les hommes traités par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP doivent donc utiliser une méthode contraceptive efficace.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les traitements de chimiothérapie qui comprennent d'autres agents ayant une action similaire peuvent avoir des effets

toxiques additifs, qui touchent surtout la moelle osseuse/le sang, l'appareil digestif et le cœur.

Aucun vaccin vivant ne doit être administré à des patients dont le système immunitaire est affaibli, y compris ceux qui reçoivent une chimiothérapie cytotoxique.

La littérature médicale fait état d'interactions médicamenteuses entre Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP et les agents suivants :

- paclitaxel;
- phénobarbital;
- phénytoïne;
- streptozocine;
- cyclophosphamide;
- cyclosporine;
- 6-mercaptopurine; et
- actinomycine D.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est-il administré?

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut être injecté dans une veine du bras (par voie « intraveineuse » ou « i.v. ») par un médecin ou une infirmière, généralement dans un hôpital, un service de consultations externes ou une clinique.

Si vous devez recevoir de nombreuses injections échelonnées sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, le médecin peut installer un cathéter (petit tube) ou un dispositif d'accès dans une grosse veine de votre corps et le laisser en place aussi longtemps qu'il le faut. Les médicaments sont alors injectés dans le cathéter ou le dispositif d'accès veineux plutôt que directement dans une veine, ce qui réduit l'inconfort.

Selon la maladie, Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut aussi être instillé dans la vessie au moyen d'une sonde introduite par les voies urinaires.

Combien de temps dure une séance de traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP?

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.

Si Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP est instillé dans la vessie, la solution doit généralement y rester pendant 1 à 2 heures avant que le patient puisse uriner.

Combien de temps devrai-je recevoir le traitement?

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement en fonction de votre maladie, des résultats escomptés, des médicaments que vous prenez et de la réaction de votre corps à ces médicaments.

La chimiothérapie est généralement administrée 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. Par exemple, une dose de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut être administrée toutes les 3 ou 4 semaines (le 1^{er} jour du cycle).

Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut aussi être instillé dans la vessie 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis tous les mois par la suite. Votre cycle de traitement dépendra de votre maladie et des autres médicaments de chimiothérapie qui vous ont été prescrits.

Pourrai-je travailler?

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

Puis-je devenir enceinte ou allaiter un bébé?

Non. Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut être dangereux pour le fœtus. S'il existe le moindre risque de grossesse dans votre cas, discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives à utiliser pendant votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, dites-le immédiatement à votre médecin. Si vous allaitez, vous devez sevrer votre bébé avant de commencer votre traitement par Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. Votre pédiatre pourra vous recommander la préparation qui conviendrait le mieux à votre bébé.

Les hommes qui reçoivent Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP doivent-ils prendre des précautions particulières?

Les hommes traités par la doxorubicine doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

Que se passera-t-il après la chimiothérapie?

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

Surdosage :

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, communiquez immédiatement avec un médecin, une infirmière ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP peut entraîner des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- La chute de cheveux, qui est toutefois temporaire; les cheveux recommencent habituellement à pousser dans les 2 ou 3 mois suivant la fin du traitement.
- Les infections, en raison de la baisse du nombre de globules blancs; les signes d'infection sont : fièvre de plus de 38 °C (100 °F), frissons ou sueurs, mal de gorge ou toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou d'un cathéter, sensation de brûlure en urinant; démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles
- Nausées et vomissements
- Fatigue
- Plaies dans la bouche
- Urine teintée de rouge pendant 1 à 2 jours après l'administration du traitement

Les effets secondaires plus rares sont les suivants :

- Des effets indésirables sévères peuvent être causés par l'injection intraveineuse de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP. En effet, si le médicament s'échappe de la veine et s'infiltré dans les tissus avoisinants, il peut causer des dommages locaux aux tissus.
- Des lésions du muscle cardiaque, qui peuvent causer des symptômes tels que l'essoufflement, le gonflement des chevilles et la rétention d'eau. Si vous présentez de tels symptômes, appelez votre médecin immédiatement. Certains médicaments permettent de traiter cet effet indésirable.

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 : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • anorexie • diarrhée • infection • hémorragie • rythme cardiaque irrégulier, douleur thoracique, enflure des chevilles, essoufflement/ troubles cardiaques • douleur au point d'injection, 	√	<ul style="list-style-type: none"> √ √ √ √ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas
	éruption cutanée/démangeaisons/rougeur/allergie cutanée		
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt des règles • allergie/réaction anaphylactique • caillot de sang • inflammation du tube digestif, hémorragie digestive (sang dans les selles ou les vomissements), décoloration de la muqueuse buccale • déshydratation • bouffées de chaleur • choc • altérations de la peau et des ongles, sensation de picotement, urticaire 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Chlorhydrate de doxorubicine pour injection USP, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En visitant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce dépliant et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au **1-800-463-6001**.

Ce dépliant a été préparé par :
Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 31 mai 2019