

## **Chlorhydrate d'IDarubicine** injectable Antinéoplasique

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Injection intraveineuse	Solution pour injection 1 mg/mL ( fioles de 5 mL, 10 mL et 20 mL)	Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Chlorhydrate d'idarubicine injectable, employé seul ou dans des traitements chimiothérapeutiques combinés comprenant d'autres agents cytotoxiques, est indiqué dans :

- la leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) chez les adultes, pour induire une rémission, soit en traitement de première intention, soit en présence de récidive ou d'échec thérapeutique;
- la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) comme traitement de deuxième intention chez les adultes et les enfants.

**Pédiatrie** : Le Chlorhydrate d'idarubicine injectable est indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) comme traitement de deuxième intention chez les enfants.

**Gériatrie (> 65 ans)** : Dans le cadre d'un traitement d'induction, les cas d'insuffisance cardiaque, d'arythmie grave, de douleurs thoraciques, d'infarctus du myocarde et de diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été plus fréquents chez les patients de plus de 60 ans que chez les patients plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ET EFFETS INDÉSIRABLES**).

### CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate d'idarubicine ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Hypersensibilité à d'autres anthracyclines ou aux anthracénone-diones tels le chlorhydrate d'épirubicine, le chlorhydrate de daunorubicine, la mitoxantrone ou la mitomycine C;
- Infections non maîtrisées;
- Dépression médullaire marquée et persistante, consécutive à l'emploi d'autres antitumoraux ou à une radiothérapie antérieure;
- Insuffisance hépatique grave;
- Insuffisance rénale grave;
- Insuffisance myocardique grave;
- Antécédents récents d'infarctus du myocarde;
- Arythmies graves;
- Antécédents de cardiopathie grave;
- Prise antérieure de doses cumulatives maximales d'idarubicine, de doxorubicine, de daunorubicine, d'épirubicine, d'anthracénone-diones et/ou d'autres anthracyclines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

Le **CHLORHYDRATE D'IDARUBICINE INJECTABLE** est destiné à être utilisé sous la direction de médecins expérimentés en chimiothérapie.

- **Myélosuppression** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie**)
- **Cardiotoxicité** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**)

#### Généralités

Le patient traité par Chlorhydrate d'idarubicine injectable requiert une surveillance étroite et des examens de laboratoire complets. Le chlorhydrate d'idarubicine 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, puis en administrant de l'allopurinol à titre préventif. Des mesures adéquates doivent être prises pour maîtriser toute infection systémique avant le début du traitement.

Toute manifestation toxique secondaire à la prise d'un traitement cytotoxique antérieur (p. ex., stomatite, neutropénie, thrombocytopenie et infections généralisées) doit être corrigée avant l'amorce du traitement par l'idarubicine.

L'extrasation de Chlorhydrate d'idarubicine injectable au site de l'injection intraveineuse peut causer une nécrose tissulaire locale grave. Le risque de thrombophlébite au point de l'injection peut être réduit au minimum en suivant les procédés d'administration recommandés.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

Comme la plupart des autres agents cytotoxiques, l'idarubicine est dotée de propriétés mutagènes.

L'idarubicine s'est révélée génotoxique lors de la plupart des essais effectués *in vitro* et *in vivo*. Administrée par voie intraveineuse, l'idarubicine s'est montrée carcinogène, toxique pour les organes reproducteurs, ainsi qu'embryotoxique et tératogène chez le rat.

L'idarubicine peut provoquer des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains. Ainsi, les hommes doivent recourir à une méthode de contraception efficace pendant leur traitement par l'idarubicine.

Des cas de leucémie secondaire, précédés ou non d'une phase préleucémique, ont été signalés chez les patients prenant des anthracyclines, y compris l'idarubicine. La leucémie secondaire est plus courante lorsque de tels médicaments sont administrés en association avec des antinéoplasiques pouvant altérer l'ADN. Dans ce type de leucémie, la période de latence s'inscrit entre 1 et 3 ans.

#### Système cardiovasculaire

Le traitement par des anthracyclines est associé à un risque de cardiotoxicité, laquelle peut se traduire par des manifestations précoces (aiguës) ou tardives (différées).

**Manifestations précoces (aiguës)** : La cardiotoxicité aiguë de l'idarubicine se manifeste principalement par une tachycardie sinusale et/ou des anomalies à l'ECG, notamment des variations non spécifiques de l'onde ST-T. On a également signalé des cas de tachyarythmie (y compris des cas de contractions ventriculaires prématurées et de tachycardie ventriculaire), de bradycardie de bloc auriculo-ventriculaire et de bloc de branche. Ces effets n'annoncent généralement pas l'apparition ultérieure de cardiotoxicité tardive, sont rarement d'importance clinique et ne commandent habituellement pas l'arrêt du traitement par l'idarubicine. Toutefois, des arythmies aiguës pouvant mettre la vie du patient en danger ont occasionnellement été observées durant le traitement. On a également fait état d'effets subaigus comme la péricardite et la myocardite.

**Manifestations tardives (différées)** : Les manifestations de cardiotoxicité tardive surviennent habituellement vers la fin du traitement ou dans un délai de 2 à 3 mois au terme de celui-ci, mais on a également fait état d'effets tardifs observés de plusieurs mois à quelques années après le traitement. La myocardiopathie tardive se manifeste par la réduction de la FEVG et/ou des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) 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. Des effets subaigus comme la péricardite et la myocardite ont également été signalés. L'ICC menaçant le pronostic vital est la forme la plus grave de myocardiopathie liée à l'emploi des anthracyclines et constitue la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce type de médicament.

On n'a pas encore défini les doses cumulées maximales relatives à l'administration i.v. ou orale d'idarubicine. **Cela dit, on a observé une myocardiopathie secondaire à la prise d'idarubicine chez 5 % des patients ayant reçu, par voie intraveineuse, des doses cumulées de 150 à 290 mg/m<sup>2</sup>.** D'après les données recueillies auprès de patients traités par l'idarubicine administrée par voie orale, il semble que des doses cumulées pouvant aller jusqu'à 400 mg/m<sup>2</sup> n'entraînent qu'un faible risque de cardiotoxicité.

Il faut évaluer la fonction cardiaque avant l'amorce du traitement par l'idarubicine et la surveiller tout au long de ce dernier afin de réduire au minimum le risque d'insuffisance cardiaque grave. On peut amoindrir ce risque en surveillant régulièrement la FEVG pendant le traitement et en cessant immédiatement l'administration d'idarubicine aux premiers signes de dysfonction cardiaque. Parmi les méthodes d'évaluation quantitative convenant à la mesure répétée de la FEVG, mentionnons l'angiographie isotopique MUGA (ventriculographie scintigraphique par la méthode « multigated ») et l'échocardiographie. Il est recommandé d'évaluer la fonction cardiaque au début en jumelant l'ECG à un angiogramme MUGA ou à un échocardiogramme, surtout en présence de facteurs de risque favorisant la cardiotoxicité. Il faut évaluer de nouveau la FEVG par angiographie isotopique ou échographique, surtout si la dose cumulée d'anthracycline est élevée. La technique d'évaluation employée doit être la même pendant toute la durée du suivi.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque comprennent les suivants : maladie cardiovasculaire évolutive ou latente, radiothérapie antérieure ou actuelle de la région péricardique/médiastinale, prise antérieure d'autres anthracyclines ou d'anthracènediones et emploi concomitant de médicaments pouvant inhiber la contractilité cardiaque ou de médicaments cardiotoxiques. Il ne faut pas administrer d'anthracyclines, y compris d'idarubicine, 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 du trastuzumab est de quelque 28,5 jours; cet agent peut demeurer dans le sang jusqu'à 24 semaines. C'est pourquoi, dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer des anthracyclines moins de 24 semaines 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. Cependant, les manifestations de cardiotoxicité peuvent également se produire avec l'idarubicine à des doses cumulées moins élevées, en présence comme en l'absence de facteurs de risque cardiaque.

La toxicité cardiaque du genre décrit pour d'autres composés anthracyclines, se manifestant par une ICC clinique évidente ou par une diminution de la FEVG, peut se manifester pendant le traitement ou plusieurs semaines après la fin de celui-ci. L'interruption du traitement par Chlorhydrate d'idarubicine injectable et le traitement avec les vasodilatateurs, les diurétiques, la digitaline, la restriction de l'apport sodique et le repos au lit sont indiqués.

Les nourrissons et les enfants semblent davantage susceptibles de présenter une cardiotoxicité induite par les anthracyclines, il faut donc évaluer périodiquement leur fonction cardiaque à long terme.

#### **Extravasation et effets vasculaires**

L'extravasation de Chlorhydrate d'idarubicine injectable durant son administration intraveineuse peut causer une douleur locale, des lésions tissulaires graves (vésiculation, cellulite grave) et une nécrose tissulaire locale grave. Une extravasation accompagnée ou non d'une sensation de brûlure peut survenir même s'il y a un bon retour du sang dans l'aiguille de perfusion au moment de l'aspiration. En présence de signes ou de symptômes d'extravasation, il faut cesser immédiatement l'injection ou la perfusion (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'injection du médicament dans un vaisseau de faible calibre ou dans une veine où l'on a déjà pratiqué des injections peut entraîner une phlébosclérose. Le risque de phlébite et de thrombophlébite au point de l'injection peut être réduit au minimum en suivant les protocoles d'administration recommandés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Comme c'est le cas avec tout agent cytotoxique, des cas de thrombophlébite et de thromboembolie, y compris d'embolie pulmonaire, ont été signalés pendant le traitement par l'idarubicine.

#### **Appareil digestif**

L'idarubicine est émétogène. L'inflammation des muqueuses (caractérisée le plus souvent par une stomatite et, à l'occasion, par une œsophagite) apparaît généralement peu après l'administration du médicament et, si elle est grave, peut évoluer vers l'ulcération des muqueuses en quelques jours seulement. Chez la plupart des patients, cet effet indésirable se résorbe avant la troisième semaine du traitement.

À l'occasion, des troubles gastro-intestinaux graves (p. ex., perforations ou saignements) ont été observés chez des patients recevant l'idarubicine par voie orale. Ces derniers avaient des antécédents de leucémie aiguë ou d'autres maladies, ou avaient pris des médicaments pouvant entraîner des complications gastro-intestinales. En présence de maladie gastro-intestinale évolutive s'accompagnant d'un risque accru de saignements ou de perforations, le médecin traitant doit soupeser les bienfaits et les risques de l'administration d'idarubicine par voie orale.

#### **Hématologie**

Le Chlorhydrate d'idarubicine injectable est un myélosuppresseur puissant. Par conséquent, la myélosuppression, surtout des leucocytes, se manifesterait chez tous les patients recevant une dose thérapeutique de cet agent. Il faut obtenir un bilan hématologique, y compris une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par l'idarubicine. La toxicité hématologique associée à l'idarubicine se manifeste principalement par une leucopénie et/ou une granulocytopénie (neutropénie) réversible dont l'intensité dépend de la dose administrée; l'apparition de ces effets marque souvent le seuil de toxicité aiguë limitant la posologie de l'idarubicine. La

leucopénie et la neutropénie sont généralement graves; la thrombocytopénie et l'anémie peuvent également survenir. Le nombre de neutrophiles et de plaquettes est généralement à son minimum de 10 à 14 jours après l'administration du médicament et se normalise généralement au cours de la troisième semaine. Parmi les conséquences cliniques d'une myélosuppression grave, mentionnons les suivantes : fièvre, infections, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire et mort. Un laboratoire et des ressources de soutien adéquats pour surveiller la tolérabilité médicamenteuse, protéger et soigner les patients ayant subi une toxicité médicamenteuse doivent être disponibles afin de pouvoir traiter rapidement et complètement un état hémorragique grave et/ou une infection grave.

#### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

À moins que les avantages ne surpassent les risques, le traitement par Chlorhydrate d'idarubicine injectable ne devrait pas être instauré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou chez les patients souffrant d'infections non maîtrisées.

Puisque l'insuffisance hépatique peut influencer le sort de l'idarubicine, il est recommandé d'obtenir un bilan de la fonction hépatique en effectuant des épreuves de laboratoire cliniques conventionnelles (en utilisant la bilirubine sérique comme indicateur) avant et durant le traitement. Dans un certain nombre d'essais cliniques en phase III, il n'y avait pas de traitement si les taux de bilirubine sérique excédaient 2 mg/dL. Quant aux autres anthracyclines, une dose réduite de moitié est généralement utilisée si les taux de bilirubine dépassent 40 µmol/L (2,35 mg/dL).

#### **Fonction rénale**

Le traitement par Chlorhydrate d'idarubicine injectable ne devrait pas être instauré chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Puisque l'insuffisance rénale peut influencer le sort de l'idarubicine, il est recommandé d'obtenir un bilan de la fonction rénale en effectuant des épreuves de laboratoire cliniques conventionnelles (en utilisant la créatinine sérique comme indicateur) avant et durant le traitement. Dans un certain nombre d'essais cliniques en phase III, il n'y avait pas de traitement si les taux de créatinine sérique excédaient 2 mg/dL. Quant aux autres anthracyclines, une dose réduite de moitié est généralement utilisée si les taux de créatinine sont plus élevés que 200 µmol/L (2,25 mg/dL).

#### **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 l'idarubicine, peut entraîner une infection grave, voire mortelle. Ces vaccins sont à proscrire chez les patients sous idarubicine. Les vaccins à virus inactivés ou très peu vivants cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas.

#### **Populations particulières**

##### **Femmes enceintes :**

Le pouvoir embryotoxique de l'idarubicine a été confirmé lors d'essais *in vitro* et *in vivo*. Cependant, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. Par conséquent, il faut prescrire aux femmes en âge de procréer une méthode contraceptive efficace et les prévenir des risques associés à la grossesse. L'idarubicine ne doit être employée pendant la grossesse que si les éventuels bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Si le Chlorhydrate d'idarubicine injectable doit être utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, on doit l'informer des dangers possibles pour le fœtus.

##### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si l'idarubicine ou ses métabolites passent dans le lait maternel chez l'humain. Il faut conseiller aux mères de ne pas allaiter pendant la chimiothérapie par le Chlorhydrate d'idarubicine injectable.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le patient traité par Chlorhydrate d'idarubicine injectable requiert une surveillance étroite et des examens de laboratoire complets (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Il faut évaluer la fonction cardiaque avant l'amorce du traitement par l'idarubicine et la surveiller tout au long de ce dernier afin de réduire au minimum le risque d'insuffisance cardiaque grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Il est recommandé d'obtenir un bilan des fonctions hépatique et rénale en effectuant des épreuves de laboratoire cliniques conventionnelles (en utilisant la bilirubine et la créatinine sériques comme indicateurs) avant et durant le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Il faut obtenir un bilan hématologique, y compris une formule leucocytaire, avant et pendant chaque cycle de traitement par l'idarubicine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie**).

#### **EFFETS INDÉSIRABLES**

##### **Système cardiovasculaire :**

tachycardie sinusale, anomalies à l'ECG, tachyarythmies, bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche, réductions asymptomatiques de la FEVG, ICC, péricardite, myocardite

##### **Hématologie :**

leucopénie, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, hémorragie

#### Appareil digestif :

anorexie, nausées et vomissements, déshydratation, inflammation des muqueuses (stomatite et œsophagite), douleur ou sensation de brûlure à l'abdomen, érosions et ulcérations, saignements gastro-intestinaux, diarrhée, colite (y compris des cas d'entérocolite grave et d'entérocolite neutropénique s'accompagnant d'une perforation)

#### Foie :

élévation du taux de bilirubine et des enzymes hépatiques

#### Système endocrinien :

bouffées vasomotrices

#### Peau :

alopécie, toxicité locale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), éruption cutanée et prurit, modifications de la peau, hyperpigmentation de la peau et des ongles, hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel à la radiothérapie), urticaire, érythème des extrémités

#### Système vasculaire :

phlébite, thrombophlébite, thromboembolie

#### Appareil urinaire :

coloration rouge de l'urine pendant 1 à 2 jours après l'administration du médicament

#### Autres :

anaphylaxie, infection, sepsis/septicémie, leucémies secondaires (leucémie myéloïde aiguë et syndrome myéلودysplasique), fièvre, choc, hyperuricémie

Des infections graves et quelquefois fatales ont été associées à l'idarubicine administrée seule ou en association avec la cytarabine. Les toxicités aiguës telles que les nausées et les vomissements, l'inflammation de la muqueuse, la diarrhée et l'insuffisance hépatique sont comparables à celles de la daunorubicine.

Il semble que le pouvoir cardiotoxique de l'idarubicine soit semblable à celui de la daunorubicine. Dans l'ensemble, sur 1 204 patients recevant l'idarubicine par voie intraveineuse, la fréquence de troubles cardiaques graves a été de 2,0 %. Si l'on exclut les patients traités précédemment avec les anthracyclines, la fréquence globale est de 1,58 %. Lors de l'administration orale d'idarubicine, la fréquence des incidents cardiaques graves (grade 3 seulement) a été de 3,2 %.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Comme l'idarubicine est un suppresseur médullaire puissant, l'administration concomitante d'autres agents chimiothérapeutiques exerçant une action semblable (p. ex., d'autres anthracyclines, des anthracénone-diones) peut augmenter la toxicité du traitement, laquelle donne lieu notamment à des effets hématologiques, médullaires et gastro-intestinaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Certaines polychimiothérapies pourraient potentialiser la toxicité hématologique, notamment celles à base d'alkylants (comme le cyclophosphamide), d'antinéoplasiques (comme l'étoposide, la cytarabine et la fludarabine) et de corticostéroïdes (comme la dexaméthasone). L'emploi de l'idarubicine en association avec d'autres agents cardiotoxiques (p. ex., le cyclophosphamide et le paclitaxel) ou cardioactifs (p. ex., les bloqueurs des canaux calciques comme l'amiodipine, le diltiazem et le vérapamil) commande la surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement. Les traitements concomitants peuvent altérer la fonction hépatique et rénale, et modifier le métabolisme, la pharmacocinétique et l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine.

La myélosuppression peut être augmentée lorsque la radiothérapie est administrée en même temps que le traitement par l'idarubicine ou dans les 2 ou 3 semaines précédant ce dernier.

Des interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

L'addition de l'héparine entraîne la précipitation. Le contact prolongé avec une solution au pH alcalin donne lieu à la dégradation du médicament.

### Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits de phytothérapie n'a été établie.

### Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme pour tous les produits parentéraux, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées. **Jeter toute portion inutilisée.**

### Considérations posologiques

• Ces schémas posologiques doivent être modulés en fonction du statut hématologique du patient, ainsi que de la posologie des autres médicaments cytotoxiques en cas de traitement combiné.

• Dysfonction hépatique ou rénale : Bien qu'aucune recommandation posologique précise ne puisse être émise d'après le peu de données disponibles actuellement sur l'emploi du produit en présence d'insuffisance hépatique et/ou rénale, il faut envisager une réduction de la dose chez les patients qui affichent des taux de bilirubine et/ou de créatinine supérieurs à 2,0 mg/dL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

• Lorsqu'il s'agit de calculer la dose totale de Chlorhydrate d'idarubicine injectable à administrer à un patient donné, il faut tenir compte des facteurs suivants : radiothérapie médiastinale et/ou traitement antérieur ou actuel par des médicaments de la même classe (comme l'épirubicine et la daunorubicine) ou des dérivés de l'antracène.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL)

Chez les adultes, pour l'induction de la rémission comme traitement de première intention ou en présence de récurrence ou d'échec thérapeutique, la posologie suivante est recommandée :

- 12 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse pendant trois jours en association avec la cytarabine, ou
- 8 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse de l'agent administré seul pendant 5 jours.

#### Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Comme traitement de deuxième intention, la posologie suivante est recommandée :

- chez les adultes, 12 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse de l'agent administré seul pendant trois jours, ou
- chez les enfants, 10 mg/m<sup>2</sup> quotidiennement par injection intraveineuse de l'agent administré seul pendant trois jours.

### Administration

Le Chlorhydrate d'idarubicine injectable **ne doit pas être** administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Il ne faut pas mélanger le Chlorhydrate d'idarubicine pour injection avec d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits. L'addition de l'héparine entraîne la précipitation. Le contact prolongé avec une solution au pH alcalin donne lieu à la dégradation du médicament.

Il est recommandé d'administrer le Chlorhydrate d'idarubicine injectable lentement dans la tubulure dans laquelle coule librement le chlorure de sodium, USP (0,9 %) utilisé pour la perfusion intraveineuse. La tubulure doit être raccordée à une aiguille à ailettes Butterfly<sup>MD</sup> ou à un autre dispositif équivalent, et mise en place de préférence dans une grosse veine. Dans la mesure du possible, éviter l'administration dans les veines passant au-dessus des articulations ou dans les membres où le retour veineux ou lymphatique est compromis. La vitesse d'administration dépend de la taille de la veine et de la dose, mais cette dernière doit être administrée en 5 à 10 minutes. Les traînées érythémateuses locales sur le parcours de la veine ainsi que l'apparition d'une rougeur du visage peuvent signifier que l'administration est trop rapide. Une sensation de brûlure peut être une indication d'une infiltration péveineuse. Il faut alors arrêter immédiatement la perfusion et la reprendre dans une autre veine. L'infiltration péveineuse peut se manifester sans qu'il y ait de douleur. L'injection directe n'est pas recommandée à cause du risque d'extravasation, laquelle peut survenir même s'il y a eu un bon retour du sang dans l'aiguille de perfusion au moment de l'aspiration (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans le cas d'une extravasation sous-cutanée connue ou soupçonnée, il est recommandé d'appliquer immédiatement de la glace au point d'extravasation pendant une demi-heure, puis une demi-heure 4 fois par jour pendant 3 jours, et de surélever le membre atteint. Compte tenu de la nature évolutive des réactions d'extravasation, il importe d'examiner fréquemment le point de l'injection et de demander une consultation en chirurgie plastique dès que se manifeste tout signe de réactions locales, telles que douleur, érythème, œdème ou vésication. Si une ulcération apparaît ou s'il y a une douleur persistante grave au point de l'extravasation, une excision large de la région touchée doit être envisagée dès que possible.

## SURDOSAGE

En cas de surdosage, veuillez contacter le centre antipoison de votre région.

On peut s'attendre à ce que des doses très élevées de Chlorhydrate d'idarubicine injectable puissent causer une toxicité myocardique aiguë dans les 24 heures, et une myélosuppression grave en 1 ou 2 semaines. Le traitement devrait comprendre le soutien du patient durant cette période et des mesures telles que des transfusions sanguines et des soins infirmiers incluant l'isolement. Une insuffisance cardiaque tardive a été observée avec des anthracyclines plusieurs mois après le surdosage. Il faut donc surveiller les patients de près et, si des signes d'insuffisance cardiaque se manifestent, recourir au traitement conventionnel.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'idarubicine, administrée seule ou en association, s'est avérée un antileucémique puissant capable d'induire une rémission complète de la leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) qui n'a pas été traitée auparavant, ou qui est rebelle

ou récidivante, y compris chez les patients réfractaires, et de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) récidivante chez les adultes et les enfants.

L'idarubicine est un analogue de la daunorubicine intercalant l'ADN, exerçant un effet inhibiteur sur la synthèse de l'acide nucléique et une action réciproque avec l'enzyme topoisomérase II. La modification, en position 4, de la structure de l'anthracycline confère au composé une grande lipophilie résultant en un plus grand nombre de captures cellulaires comparativement à d'autres anthracyclines.

L'idarubicine s'est révélée plus puissante que la daunorubicine. C'est aussi un agent efficace contre les leucémies et les lymphomes murins. Les études *in vitro* sur les cellules humaines et murines résistantes aux anthracyclines ont montré un plus bas niveau de résistance croisée pour l'idarubicine que pour la doxorubicine et la daunorubicine.

#### **Pharmacocinétique**

Sept études pharmacocinétiques ont été menées chez 49 patients. Les concentrations plasmatiques d'idarubicine conviennent à un modèle ouvert à deux ou à trois compartiments.

Les études sur les concentrations cellulaires de ce médicament (cellules nucléées sanguines et médullaires) chez des patients leucémiques ont révélé que les concentrations cellulaires maximales d'idarubicine sont atteintes quelques minutes après l'injection. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol dans les cellules nucléées sanguines et médullaires sont plus de 100 fois celles du plasma. Les taux d'excrétion plasmatique et cellulaire de l'idarubicine sont comparables, sa demi-vie terminale étant d'environ 15 heures. La demi-vie terminale cellulaire de l'idarubicinol est d'environ 72 heures.

#### **Absorption :**

Après l'administration par voie orale à des patients aux fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine est vite absorbée et atteint son pic de concentration en 2 à 4 heures.

#### **Distribution :**

La biodisponibilité absolue de l'idarubicine administrée oralement s'est révélée comprise entre 18 et 39 %, tandis que celle qui est calculée à partir des données relatives à son métabolite actif, l'idarubicinol, est légèrement plus élevée (29 à 58 %). La disponibilité biologique efficace, évaluée sur la base de la réponse pharmacologique, est d'environ 35 %. La fixation aux protéines a été étudiée *in vitro* par dialyse équilibrée. Les concentrations d'idarubicine et d'idarubicinol étaient semblables au taux plasmatique maximum obtenu durant les études pharmacocinétiques. Le pourcentage d'idarubicine et d'idarubicinol fixés aux protéines plasmatiques de l'humain, la concentration plasmatique étant de 100 ng/mL, est en moyenne de 97 % et de 94 %, respectivement.

#### **Métabolisme :**

Après l'administration par voie orale à des patients aux fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine est largement convertie en un métabolite actif, l'idarubicinol.

#### **Excrétion :**

Chez les patients aux fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine administrée par voie intraveineuse est éliminée de la circulation générale, sa demi-vie plasmatique terminale étant de 11 à 25 heures. Le métabolite actif, l'idarubicinol, est excrété plus lentement, sa demi-vie plasmatique étant de 41 à 69 heures. Le médicament est éliminé par les voies biliaire et rénale, en grande partie sous forme d'idarubicinol.

Après l'administration par voie orale à des patients aux fonctions rénale et hépatique normales, l'idarubicine est vite absorbée et atteint son pic de concentration en 2 à 4 heures. Elle disparaît rapidement de la circulation générale, sa demi-vie plasmatique se situant entre 10 et 35 heures, et est largement convertie en un métabolite actif, l'idarubicinol. Celui-ci est éliminé plus lentement, sa demi-vie plasmatique oscillant entre 33 et 60 heures.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Le Chlorhydrate d'idarubicine injectable doit être entreposé à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière.

#### **Incompatibilité**

Il ne faut pas mélanger le Chlorhydrate d'idarubicine injectable avec d'autres médicaments, sauf s'il existe des données précises sur la compatibilité des produits. L'addition de l'héparine entraîne la précipitation. Le contact prolongé avec une solution au pH alcalin donne lieu à la dégradation du médicament.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

#### **Préparation et manipulation**

1. Le personnel affecté à la manipulation de ce produit doit avoir reçu la formation nécessaire. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.
2. La préparation des solutions antinéoplasiques doit se faire sous une hotte à flux laminaire vertical (cabinet de sécurité biologique de classe II). La surface de travail doit être recouverte de papier absorbant jetable à dos plastifié.
3. Le personnel qui prépare les solutions d'idarubicine devrait porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables. Si l'idarubicine vient en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la région avec de l'eau et du savon.

4. Le personnel régulièrement préposé à la préparation et à la manipulation des agents antinéoplasiques devrait subir régulièrement des examens hématologiques.

#### **Élimination**

1. Éviter le contact avec la peau et l'inhalation des particules aéroportées en portant des gants de PVC, un masque et une blouse jetables.
2. Les aiguilles, les seringues, les fioles et tout autre matériel qui ont été en contact avec le Chlorhydrate d'idarubicine injectable doivent être placés dans des sacs de plastique qui seront scellés et identifiés comme déchets dangereux. Incinérer à au moins 1 000 °C. Les contenants scellés peuvent exploser si le sceau est très serré.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer ces déchets, l'addition d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) au contenu de la fiole permet la détoxification de l'idarubicine. La quantité de solution ajoutée à la fiole doit être suffisante pour décolorer l'idarubicine. Il faut prendre soin de purger la fiole pour éviter que la libération du chlore sous forme de gaz ne crée une pression. Se débarrasser des fioles soumises à la détoxification de façon sûre.

#### **Aiguilles, seringues, équipement jetable et réutilisable**

Rincer l'équipement avec suffisamment de solution d'hypochlorite de sodium. Jeter la solution dans un évier, tout en faisant couler l'eau du robinet, et mettre l'équipement jetable aux rebuts de façon sûre. Bien laver l'équipement réutilisable à l'eau et au savon.

#### **Renversement et contamination**

Porter 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 ou des serviettes, et les placer dans un sac de polyéthylène; sceller dans un double sac et identifier comme déchets dangereux. Se débarrasser de ces déchets en les incinérant ou en utilisant d'autres méthodes approuvées pour les produits dangereux. Le personnel affecté au nettoyage doit se laver au savon et à l'eau après l'opération.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Un mL de solution contient 1 mg de chlorhydrate d'idarubicine, USP et les ingrédients inertes suivants : 25 mg de glycérine, USP, de l'eau pour injection, USP q.s. et de l'acide chlorhydrique, NF pour l'ajustement du pH à la valeur cible de 3,5.

Le Chlorhydrate d'idarubicine injectable est présenté sous la forme et les formats suivants :

- C109405 **Chlorhydrate d'idarubicine injectable** : fiole à dose unique de 5 mg/5 mL (1 mg/mL) emballée individuellement.
- C109410 **Chlorhydrate d'idarubicine injectable** : fiole à dose unique de 10 mg/10 mL (1 mg/mL) emballée individuellement.
- C109420 **Chlorhydrate d'idarubicine injectable** : fiole à dose unique de 20 mg/20 mL (1 mg/mL) emballée individuellement.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

**PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.**  
Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724