

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerubidine 20 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion.
(daunorubicine)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la daunorubicine. Elle est présentée sous forme de chlorhydrate de daunorubicine 21,4 mg, ce qui correspond à 20 mg de daunorubicine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Leucémies aiguës
- Leucémie myéloïde aiguë
- Leucémie myéloïde chronique en phase blastique (en association avec d'autres agents antinéoplastiques)
- Dans le cadre d'une thérapie combinée, la daunorubicine est indiquée pour le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë et de la leucémie myéloïde aiguë chez les enfants.

Il est recommandé d'utiliser Cerubidine seulement pour le traitement d'induction d'une rémission, et non pas pour le traitement d'entretien.

La daunorubicine n'est pas efficace dans la prophylaxie ou le traitement des leucémies méningées puisqu'elle ne passe pas bien la barrière hémato-encéphalique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- L'adaptation de la posologie doit être faite par le médecin spécialiste.
- La posologie est variable suivant les indications et la réponse clinique: le plus souvent 40 à 60 mg/m²/jour par voie I.V., 3 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines. Dose totale: 600 mg/m².
- Lorsque Cerubidine est employée en association avec d'autres agents anti-cancéreux, adapter les doses de chacun afin de minimiser les effets indésirables.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la toxicité du produit peut être majorée; il sera donc nécessaire d'adapter la posologie. Il est recommandé de donner $\frac{3}{4}$ de la dose normale aux patients ayant une concentration sérique de bilirubine de 1,2 à 3 mg%; si la bilirubine sérique ou la créatinine dépasse les 3 mg%, on donnera la moitié de la dose normale.

Population pédiatrique

Chez les enfants (de plus de 2 ans), la posologie de Cerubidine se calcule généralement sur base de la surface corporelle et s'ajuste en fonction des besoins individuels de chaque patient, sur base de la réponse clinique et du statut hématologique du patient. Les cures peuvent être répétées après 3 à 6 semaines.

Consulter les directives et les protocoles spécialisés actuels pour déterminer le schéma thérapeutique adéquat.

Chez les enfants de plus de 2 ans, la dose cumulative maximale est de 300 mg/m².

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

Mode d'administration

- Les solutions sont à préparer extemporanément.
- Administration par voie strictement I.V. par l'intermédiaire d'une perfusion rapide afin d'empêcher la stase locale du produit.

4.3 Contre-indications

L'emploi de Cerubidine est contre-indiqué en cas de:

- Suppression prononcée de la moelle osseuse induite par un médicament ou une radiothérapie antérieure.
- Chez les patients atteints de maladies cardiaques et/ou d'une insuffisance cardiaque préexistante ; les cas suspectés doivent être évalués en déterminant la fraction d'éjection.
- Chez les patients atteints d'insuffisance coronaire non contrôlée, y compris les cas compliqués par une altération marquée de la fonction ventriculaire gauche.
- Traitement antérieur avec des doses cumulées maximales d'autres anthracyclines telles que la doxorubicine ou l'épirubicine.
- Hypersensibilité à la daunorubicine, à d'autres anthracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence d'infections sévères.
- Insuffisance hépatique sévère ou troubles sévères de la fonction rénale.
- Infarctus du myocarde récent.
- Arythmies sévères.
- Allaitement

La daunorubicine ne peut pas être utilisée après l'administration de la dose cumulée maximale de la daunorubicine (500 à 600 mg/m² pour les adultes, 300 mg/m² pour les enfants âgés de 2 ans et plus, 10 mg/kg de surface corporelle pour les enfants de moins de 2 ans) ou d'une autre anthracycline cardiotoxique, car cela augmenterait considérablement le risque de lésions cardiaques potentiellement mortelles.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

La cérubidine ne doit être administrée que sous la surveillance stricte d'un médecin spécialisé dans l'utilisation de médicaments oncolytiques, de préférence dans un établissement expérimenté dans l'utilisation de ces traitements.

La daunorubicine ne doit pas être injectée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Pour prévenir l'irritation de la paroi vasculaire et des tissus environnants, il est impératif que l'injection soit administrée par voie intraveineuse à l'aide d'un goutte-à-goutte rapide afin d'éviter une rétention locale.

Éviter tout contact avec la peau et les tissus muqueux en tout moment lors de l'administration de la daunorubicine. Les médecins et le personnel infirmier doivent prendre des mesures de précaution supplémentaires en raison de l'effet potentiellement mutagène et cancérigène de la daunorubicine. Une prudence particulière est également de mise en cas de contact avec les selles ou le vomi d'un patient, car ceux-ci peuvent contenir de la daunorubicine ou un métabolite actif. Les membres du personnel enceintes ne doivent pas entrer en contact avec les médicaments cytostatiques.

Une coloration rougeâtre de l'urine, de la sueur ou des larmes est possible en raison de la composition de la daunorubicine. Cela durera quelques jours et reviendra ensuite à la normale.

Précautions d'emploi

Les contre-indications relatives sont une pancytopénie de haut grade ou une leucopénie/thrombopénie isolée.

D'autres contre-indications relatives sont des arythmies cardiaques sévères, en particulier une tachycardie ventriculaire ou des arythmies avec des effets hémodynamiques cliniquement pertinents et une insuffisance cardiaque cliniquement manifeste (même si seulement dans l'anamnèse), un infarctus du myocarde, une insuffisance hépatique sévère ou des troubles sévères de la fonction rénale, une grossesse et des patients en mauvais état de santé général. Dans chaque cas, une évaluation poussée des risques et des bénéfices sera réalisée par le médecin traitant avant que celui-ci ne prenne de décision quant à l'administration du traitement.

Les infections qui ne sont pas supprimées, en particulier les maladies virales (zona), peuvent mener à des exacerbations mettant en jeu le pronostic vital après l'administration de la daunorubicine en raison de l'effet immunosuppresseur de ce médicament. Les infections doivent être traitées avant de commencer le traitement par daunorubicine. Si un patient devient fébrile pendant le traitement par daunorubicine (malgré la numération des neutrophiles), un traitement par un antibiotique à large spectre doit être instauré initialement.

Une prudence particulière est de mise lorsque la radiothérapie est, a été ou sera administrée aux patients. Pendant le traitement par la daunorubicine, ces patients présentent un risque accru de réactions locales dans la zone traitée par radiothérapie (phénomène de rappel). Une radiothérapie médiastinale antérieure augmente la toxicité cardiaque de la daunorubicine.

Les patients doivent se rétablir des toxicités aiguës dues à des traitements cytotoxiques antérieurs (tels que stomatite, neutropénie, thrombopénie et infections généralisées) avant de commencer le traitement par daunorubicine.

La prudence est de rigueur lorsque la daunorubicine est utilisée en concomitance avec la phénytoïne en raison d'une interaction médicamenteuse pouvant affecter l'exposition plasmatique à la fois à la daunorubicine et à la phénytoïne, ce qui peut entraîner des convulsions (voir rubrique 4.5).

Système hématopoïétique

La myélosuppression survient chez tous les patients après l'administration d'une dose thérapeutique. En fonction de la dose, une suppression réversible de la moelle osseuse se produira ; celle-ci se manifeste principalement par une leucopénie, une granulocytopenie (neutropénie) et une thrombopénie. L'anémie est plus rare. Le nadir est atteint entre 8 et 10 jours après le début du traitement. La récupération a généralement lieu 2 à 3 semaines après la dernière injection.

La myélosuppression peut entraîner de la fièvre, des infections, une sepsis, un choc septique, des hémorragies et une hypoxie tissulaire ; dans certains cas, ceux-ci peuvent s'avérer mortels. Afin de prévenir les complications myélotoxiques, les numérations globulaires doivent être surveillées attentivement avant et pendant le traitement, et une attention toute particulière doit être portée aux leucocytes, granulocytes, thrombocytes et érythrocytes.

Une infection sévère et/ou une hémorragie doivent être traitées rapidement et efficacement. La myélosuppression peut nécessiter un traitement de soutien intensif.

La daunorubicine doit être administrée avec prudence lorsque la numération des neutrophiles est $< 1\ 500/\text{mm}^3$.

Tumeurs malignes secondaires : des tumeurs malignes secondaires (y compris la leucémie) ont été rapportées lorsque la daunorubicine a été administrée en association avec d'autres traitements antinéoplasiques connus pour être associés à des tumeurs malignes secondaires (voir rubrique 4.8). La leucémie secondaire survient plus fréquemment si ces médicaments sont utilisés en association avec des médicaments antinéoplasiques nocifs pour l'ADN, en association avec une radiothérapie, lorsque les patients ont subi des prétraitements éprouvants avec des médicaments cytotoxiques ou si les doses d'anthracycline sont augmentées. Des tumeurs malignes secondaires peuvent survenir au cours du traitement à base de daunorubicine, ou plusieurs mois ou années après la fin de celui-ci. L'apparition de tumeurs malignes secondaires doit être surveillée.

Le risque du traitement doit être soigneusement pris en compte pour les patients présentant déjà une suppression de la moelle osseuse. Au vu de la suppression sévère de l'activité de la moelle osseuse, susceptible de réapparaître même après l'arrêt du traitement, il est important de surveiller régulièrement les numérations globulaires, la fonction de la moelle osseuse et les fonctions hépatique et rénale avant, pendant et après le traitement. Les résultats peuvent justifier l'arrêt du traitement, l'ajustement de la dose ou l'allongement de l'intervalle sans traitement. Pendant la phase d'induction de la rémission, un patient peut fréquemment présenter des périodes d'aplasie médullaire relative ; par conséquent, il est important que des mesures de soutien adéquates soient disponibles (également pour prévenir les infections).

Toxicité cardiaque

Les lésions myocardiques sont l'un des risques les plus importants du traitement par la daunorubicine.

Les lésions myocardiques toxiques dues à la daunorubicine peuvent prendre l'une de ces deux formes. Le « type aigu » dose-dépendant se manifeste sous forme d'arythmies supraventriculaires (tachycardie sinusale, contractions ventriculaires prématurées, bloc AV) et/ou d'anomalies non spécifiques sur le tracé ECG (anomalies du segment ST-T, complexe QRS basse tension, ondes T). Une toxicité cardiaque aiguë peut survenir au cours de la semaine suivant l'administration de daunorubicine ou plus tard. Des cas d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, de fibrose endomyocardique, de péricardite/myocardite ont également été rapportés. Le « type retardé » peut entraîner une cardiomyopathie congestive, en particulier après des doses cumulatives élevées de la daunorubicine. Dans certains cas, cela se produit pendant le traitement, mais souvent également des mois ou des années après la fin du traitement. Cela se manifeste cliniquement sous forme d'une insuffisance cardiaque générale, entraînant parfois la mort due à une insuffisance cardiaque aiguë. La sévérité et la fréquence de ces réactions indésirables dépendent de la dose cumulée de la daunorubicine.

Le risque peut être réduit grâce à une surveillance régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) pendant le traitement. L'instauration de médicaments cardioprotecteurs peut être envisagée pour limiter le risque de cardiomyopathie, tandis que le traitement doit être arrêté dès le premier signe de cardiomyopathie. Une évaluation cardiaque de référence avec un ECG et une scintigraphie des cavités cardiaques par la méthode « multigated » (MUGA scan) ou une échocardiographie (ÉCHO) est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque d'augmentation de la toxicité cardiaque.

La méthode quantitative appropriée pour l'évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) comprend une angiographie isotopique (MUGA) ou une ÉCHO. Les changements à l'ECG peuvent être indicatifs d'une cardiomyopathie induite par les anthracyclines, mais l'ECG n'est pas une méthode sensible ou spécifique pour leur suivi puisqu'il manque de sensibilité pour la toxicité cardiaque liée aux anthracyclines.

La dose seuil est d'environ $550\ \text{mg}/\text{m}^2$ pour les adultes, d'environ $300\ \text{mg}/\text{m}^2$ pour les enfants âgés de 2 ans et plus et d'environ $10\ \text{mg}/\text{kg}$ de poids pour les enfants de moins de 2 ans.

Le risque de développer une cardiomyopathie augmente généralement avec une administration cumulée de daunorubicine et dépend en partie de la présence de facteurs de risque tels que l'âge (< 15 ans ou > 70 ans), les troubles cardiovasculaires existants, la radiothérapie médiastinale, un traitement antérieur ou concomitant par des anthracyclines apparentées ou d'autres médicaments cardiotoxiques, à savoir la mitomycine-C, la dacarbazine, la dactinomycine et le cyclophosphamide. Une surveillance attentive pendant le traitement est donc essentielle. En général, cependant, le risque de cardiomyopathie cliniquement manifeste est acceptablement faible à une dose cumulée inférieure à $550\ \text{mg}/\text{m}^2$, bien qu'il augmente fortement à une dose plus élevée (voir également « Effets indésirables »). Par conséquent, $550\ \text{mg}/\text{m}^2$ peut être accepté comme une limite supérieure relativement sûre.

La cardiomyopathie induite par les anthracyclines est associée à une diminution permanente de la tension QRS, à un allongement au-delà des limites normales de l'intervalle de temps systolique (PEP/LVET) et à une réduction de la fraction d'éjection.

Le traitement conventionnel est recommandé pour les patients qui présentent des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque comprennent les troubles cardiovasculaires actifs ou inactifs, l'hypertension artérielle, une radiothérapie médiastinale/péricardique antérieure ou simultanée, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou anthracénediones, et l'utilisation simultanée de médicaments pouvant supprimer la contractilité myocardique ou les médicaments cardiotoxiques (p. ex., trastuzumab). Les anthracyclines, y compris la daunorubicine, ne doivent pas être administrées en association avec d'autres médicaments cardiotoxiques, sauf si la fonction cardiaque du patient est étroitement surveillée. Les patients recevant des anthracyclines après un traitement par d'autres médicaments cardiotoxiques, en particulier ceux ayant une longue demi-vie, comme le trastuzumab, peuvent présenter un risque accru de développer une toxicité cardiaque. Dans ces circonstances, la dose cumulée totale de $400\ \text{mg}/\text{m}^2$ pour les adultes ne peut être dépassée qu'avec une extrême prudence.

La prudence est requise pour les patients qui sont hypokaliémiques car cela peut augmenter le risque de toxicité cardiaque aiguë causée par la daunorubicine. Il existe également un risque d'hyperkaliémie due à la lyse tumorale après le début du traitement par daunorubicine.

Les personnes âgées et les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque ou une hypertension artérielle manifeste et une radiothérapie thoracique courent un risque plus élevé, tout comme les enfants.

Dans ces circonstances, la dose cumulée totale de $400\ \text{mg}/\text{m}^2$ ne doit pas être dépassée chez les adultes.

Le risque d'insuffisance cardiaque congestive augmente significativement lorsque la dose cumulée totale dépasse $300\ \text{mg}/\text{m}^2$ chez les enfants de

plus de 2 ans ou 10 mg/kg de poids corporel chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.8). La posologie doit être modifiée si une pharmacothérapie cardiotoxique antérieure ou concomitante est utilisée.

Dans ces cas, une surveillance à long terme de ces conséquences cardiologiques est conseillée en raison du risque accru de lésions myocardiques chez les enfants et les adolescents.

Diverses études à long terme menées auprès d'enfants suggèrent également que des cardiomyopathies congestives qui restent inactives pendant des années et qui sont de nature progressive peuvent survenir après un traitement par anthracycline.

Par rapport aux adultes, des doses cumulées plus faibles suffisent probablement pour provoquer une insuffisance cardiaque cliniquement pertinente chez les enfants. Dans une publication, Steiner *et al.* (JAMA, 25 septembre 1991, volume 266, n° 12) ont décrit les réactions indésirables cardiotoxiques à long terme de la doxorubicine et de la daunorubicine chez 201 enfants traités. Les patients ont reçu une dose cumulée totale de doxorubicine et/ou de la daunorubicine de 200 à 1 275 mg/m² (médiane de 450 mg/m²) ; certains patients ont également fait l'objet d'une radiothérapie médiastinale. Le traitement a eu lieu il y a 4 à 20 ans (médiane de 7 ans). L'hypothèse était que la toxicité cardiaque de la doxorubicine serait comparable à celle de la daunorubicine. Une diminution de la fonction de pompage cardiaque a été observée si la fraction de raccourcissement sur l'échocardiogramme a été établie à < 29 %, si la fraction d'éjection sur le ventriculogramme radionucléide était < 50 % ou si une réduction de l'activité physique a été observée. L'incidence d'une réduction de la fonction cardiaque était de 11 % si la dose cumulée d'anthracycline était inférieure à 400 mg/m², 28 % à une dose comprise entre 400 et 599 mg/m², 47 % à une dose comprise entre 600 et 799 mg/m² et 100 % chez sept patients ayant reçu plus de 800 mg/m². Chez les patients qui avaient également fait l'objet d'une radiothérapie, l'incidence de l'insuffisance cardiaque augmentait à chaque dose. Neuf des 201 patients étudiés ont également présenté des symptômes cardiaques sous forme d'insuffisance cardiaque, d'anomalies de conduction et d'arythmies. Chez 4 de ces 9 patients, ces symptômes sont apparus pour la première fois entre 12 et 18 ans après l'arrêt de la chimiothérapie.

Fonction hépatique et rénale

La daunorubicine est principalement métabolisée dans le foie et éliminée par la bile. La fonction hépatique doit être surveillée avant le début du traitement par la daunorubicine afin de prévenir les complications. La dose doit être réduite en cas de troubles de la fonction hépatique, car les effets toxiques du médicament peuvent être exacerbés au sein de cette population. Cela doit être basé sur les taux de bilirubine sérique.

Des troubles de la fonction rénale peuvent également entraîner une toxicité accrue. La fonction rénale doit donc être surveillée avant l'instauration du traitement.

L'hyperuricémie et la néphropathie urique peuvent survenir en raison de la mort cellulaire rapide des cellules leucémiques (syndrome de lyse tumorale), qui peut entraîner une déficience hépatique, en particulier en présence d'une augmentation de la numération des globules blancs avant le traitement. Sa sévérité dépendra de la taille de la tumeur complète. Pour les raisons mentionnées ci-dessus, l'administration prophylactique d'allopurinol est nécessaire lors du traitement de la leucémie aiguë (premier cycle) afin de prévenir les lésions tubulaires rénales et l'insuffisance rénale. Un syndrome néphrotique peut survenir.

Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, de phosphate de calcium et de créatinine doivent être évalués après le premier traitement. Il est possible de réduire le risque d'hyperuricémie en maintenant une bonne hydratation et en administrant de l'allopurinol. L'hydratation, l'alcalinisation urinaire et la prophylaxie par allopurinol afin de prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications possibles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/Sensibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients dont le système immunitaire a été compromis par des médicaments chimiothérapeutiques, y compris la daunorubicine, peut entraîner des infections graves ou mortelles. Les patients qui reçoivent de la daunorubicine ne doivent pas être vaccinés avec des vaccins vivants tels que le vaccin contre la fièvre jaune. Des vaccins morts ou inactivés peuvent être administrés. Cependant, ces vaccins peuvent être moins efficaces.

Affections du système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) également connu sous le nom de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) :

Des cas de SEPR ont été rapportés avec l'utilisation de la daunorubicine en chimiothérapie d'association. Le SEPR est un trouble neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion mentale, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques. Une hypertension légère à sévère peut être présente. Une IRM est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SEPR. L'arrêt du traitement par daunorubicine doit être envisagé chez les patients atteints de SEPR (voir rubrique 4.8).

Affections gastro-intestinales

Les nausées, les vomissements et la mucite sont souvent particulièrement sévères et peuvent entraîner une déshydratation. Les nausées et vomissements peuvent être évités ou atténués par l'administration d'un traitement antiémétique approprié. La mucite (principalement la stomatite, moins fréquemment l'œsophagite) peut survenir chez les patients sous traitement par daunorubicine. La mucite/stomatite survient généralement peu de temps après l'administration du médicament. Dans les cas sévères, elle s'aggrave au cours de quelques jours pour former des ulcérations muqueuses. La plupart des patients se rétablissent de cette réaction indésirable vers la troisième semaine de traitement. Des cas de colite, d'entérocolite et d'entérocolite neutropénique (typhlite) ont été observés chez des patients traités par daunorubicine. Il est recommandé d'arrêter le traitement et de commencer rapidement des mesures médicales appropriées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration/Extravasation

L'administration paraveineuse provoque une irritation locale et, selon la dose, une cellulite sévère, une ulcération douloureuse et une nécrose tissulaire. L'administration paraveineuse a eu lieu si le patient présente une sensation de brûlure autour de l'aiguille de perfusion. Dans certains cas, une intervention chirurgicale sera nécessaire. Une altération tissulaire irréversible peut survenir. Une phlébite locale, une thrombophlébite et/ou une sclérose veineuse/phlébosclérose peuvent également survenir, en particulier si la daunorubicine est injectée dans de petites veines ou de manière répétée dans la même veine. Le risque de phlébite/thrombophlébite peut être minimisé en respectant les procédures recommandées à la rubrique 4.2. L'utilisation de cathéters ou de ports implantés réduit le risque d'extravasation.

En cas d'extravasation, la perfusion ou l'injection doit être arrêtée immédiatement. L'aiguille doit d'abord rester en place, puis être retirée après une brève aspiration. Il est recommandé d'appliquer le diméthylsulfoxyde à 99 % (DMSO à 99 %) sur une zone deux fois plus grande que le site concerné (4 gouttes pour 10 cm² de surface cutanée). Cette procédure doit être répétée trois fois par jour pendant une période d'au moins 14 jours. Si nécessaire, un débridement doit également être envisagé. En raison du mécanisme d'incompatibilité (vasoconstriction *versus* vasodilatation), le refroidissement de la zone, par exemple pour réduire la douleur, doit être alterné avec l'application de DMSO. Les autres mesures mentionnées dans la littérature sont controversées et ont une valeur douteuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopécie. La pelade universelle, avec chute des poils de la barbe, de la tête, des aisselles et du pubis, survient presque toujours à des doses complètes de daunorubicine. Cette réaction indésirable peut être source de détresse pour les patients, mais elle est généralement réversible ; la repousse des cheveux commence généralement dans les deux à trois mois suivant la fin du traitement.

Fertilité

La daunorubicine inhibe la fertilité. Une aménorrhée et une azoospermie peuvent survenir. Leur gravité dépendra de la dose. Les hommes et les femmes doivent prendre des mesures de contraception pendant et après le traitement (voir rubrique 4.6). Pour les patients de sexe masculin ou féminin qui ont l'intention d'avoir un enfant après avoir terminé le traitement, des conseils génétiques sont recommandés. Les patients de sexe masculin doivent être informés de la possibilité de conserver leur sperme avant de commencer le traitement par daunorubicine en raison du risque d'infertilité irréversible.

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

Dans la plupart des cas, la daunorubicine est administrée en association avec d'autres médicaments cytostatiques. L'utilisation simultanée de la daunorubicine et d'autres substances cardiotoxiques ou de radiothérapie médiastinale augmente la toxicité cardiaque de la daunorubicine. La toxicité cardiaque totale, en particulier en ce qui concerne la myélosuppression et la toxicité gastro-intestinale, peut être potentialisée par une radiothérapie médiastinale antérieure ou par l'utilisation d'autres médicaments cytostatiques cardiotoxiques, à savoir la mitomycine-C, la dacarbazine, la dactinomycine et le cyclophosphamide. La fonction cardiaque doit donc être surveillée très attentivement tout au long du traitement, ainsi que pendant l'administration simultanée d'autres médicaments cardioactifs (p. ex., inhibiteurs calciques). Si les patients sont ou ont déjà été traités avec des médicaments qui affectent la fonction de la moelle osseuse (p. ex., médicaments cytostatiques, sulfamides, chloramphénicol, diphénylhydantoïne, dérivés de l'amidopyrine, médicaments antirétroviraux), la possibilité d'une anomalie prononcée dans l'hématopoïèse doit être prise en compte. Si nécessaire, la dose de la daunorubicine doit être ajustée. Lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments cytostatiques (p. ex., cytarabine, cyclophosphamide), les effets toxiques du traitement par la daunorubicine peuvent être potentialisés (voir rubrique 4.4).

Agents immunosuppresseurs : l'effet immunosuppresseur de la daunorubicine peut être plus prononcé lorsque la daunorubicine est administrée en concomitance avec d'autres agents immunosuppresseurs.

La daunorubicine est métabolisée principalement dans le foie. Tout médicament supplémentaire qui affecte la fonction hépatique peut également affecter le métabolisme ou la pharmacocinétique de la daunorubicine et, par conséquent, son efficacité et/ou sa toxicité. L'association de la daunorubicine avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques (p. ex., méthotrexate) peut entraîner une augmentation de sa toxicité en cas d'altération du métabolisme hépatique et/ou d'élimination altérée par la bile. Cela peut entraîner la potentialisation de réactions indésirables. L'association de la daunorubicine avec la phénytoïne (et par extrapolation de la fosphénytoïne) peut entraîner un risque des convulsions car la daunorubicine réduit l'absorption gastro-intestinale de la phénytoïne. Un risque de toxicité accrue ou une efficacité réduite de la daunorubicine est également possible puisque la phénytoïne et la fosphénytoïne augmentent le métabolisme hépatique (voir rubrique 4.4). Le risque de réactions indésirables gastro-intestinales augmente pendant l'administration simultanée d'autres médicaments cytostatiques. Les médicaments qui entraînent une élimination retardée de l'acide urique (p. ex., sulfamides, certains diurétiques) peuvent provoquer des cas plus graves d'hyperuricémie lorsqu'ils sont administrés simultanément avec la daunorubicine.

En général, l'effet considérable de l'inflammation de la muqueuse gastro-intestinale et de la mucite orale, qui survient souvent pendant une chimiothérapie intensive avec la daunorubicine, sur l'ingestion et l'absorption de médicaments oraux pris simultanément, doit être envisagé.

Avec l'ingestion concomitante d'inhibiteurs de l'agrégation thrombocyte (p. ex., acide acétylsalicylique) par les patients thrombopéniques, une tendance particulièrement accrue à l'hémorragie doit être prise en compte.

Le vaccin contre la fièvre jaune n'est pas recommandé lors d'un traitement par la daunorubicine en raison du risque de maladie systémique mortelle liée au vaccin (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par daunorubicine et les informer du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent passer un test de grossesse avant l'instauration de la daunorubicine. Les hommes dont les partenaires sexuelles sont fertiles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et ce jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par daunorubicine. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et ce jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement par daunorubicine.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de daunorubicine chez la femme enceinte. Compte tenu des résultats des études chez l'animal et de son mécanisme d'action, la daunorubicine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement et le risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente commence une grossesse pendant qu'elle reçoit de la daunorubicine, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Dans tous les cas, un examen du cœur et une analyse de la numération globulaire sont recommandés chez les fœtus et les nourrissons nés de mères ayant reçu un traitement pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la daunorubicine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les enfants allaités, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par daunorubicine (voir rubrique 4.3).

Fertilité

La daunorubicine pourrait causer des lésions chromosomiques aux spermatozoïdes humains.

Pour les patients de sexe masculin ou féminin qui ont l'intention d'avoir un enfant après avoir terminé le traitement, des conseils génétiques sont recommandés. Les patients de sexe masculin doivent être informés de la possibilité de conserver leur sperme avant de commencer le traitement par daunorubicine en raison du risque d'infertilité irréversible.

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

La daunorubicine provoque des épisodes de nausées et vomissements qui, dans certains cas, peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, une confusion mentale, des convulsions et des troubles de la vision ont été observés chez les patients recevant un traitement d'association à base de daunorubicine (voir rubrique 4.4).

De plus, la daunorubicine provoque des épisodes de nausées et vomissements qui, dans certains cas, peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent être avertis de l'impact possible des effets indésirables sur leur aptitude à conduire ou à utiliser des machines et il leur est conseillé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets indésirables pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables associées à la daunorubicine constatées dans des études cliniques et la pharmacovigilance après commercialisation sont énumérées dans le tableau ci-dessous.

Les réactions indésirables sont énumérées par classe de systèmes d'organes et peuvent survenir aux fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Réactions indésirables

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable
Infections et infestations	Très fréquent : Infections ^a
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence indéterminée : Leucémie ^{b,c} , syndrome myélodysplasique
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique/Réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée : Syndrome de lyse tumorale ^c , hyperuricémie, déshydratation
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée : Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ^{c,d}
Affections hématologiques et du système lymphatique ^c	Très fréquent : Insuffisance de la moelle osseuse, myélosuppression ^c , thrombopénie, neutropénie, leucopénie, anémie Fréquence indéterminée : Neutropénie fébrile ^d
Affections cardiaques	Fréquent : Insuffisance cardiaque congestive, toxicité cardiaque Rare : Cardiomyopathie Fréquence indéterminée : Cardiomyopathie restrictive, infarctus du myocarde, tachyarythmie supraventriculaire, ischémie myocardique, myocardite/péricardite
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée : Choc, hémorragie, phlébosclérose, thrombophlébite, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : Hypoxie, toxicité pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Douleur abdominale, inflammation muqueuse, diarrhée, vomissement, nausée Peu fréquent : Entérocolite, stomatite Fréquence indéterminée : Colite neutropénique, colite, œsophagite, ulcération buccale, glossite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané ^d	Fréquent : Alopécie Peu fréquent : Urticaire, rash Fréquence indéterminée : Œdème angioneurotique, phénomène de rappel, pigmentation unguéale, hyperpigmentation cutanée, dermite de contact, érythème, prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : Syndrome néphrotique ^c , néphropathie urique ^c , chromaturie ^{c,f}
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée : Infertilité ^c , azoospermie, aménorrhée oligospermie
Affections congénitales, familiales et génétiques	Fréquence indéterminée : Aplasie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Pyrexie ^c Peu fréquent : Extravasation ^g Rare : Nécrose au site d'injection Fréquence indéterminée : Mort, douleur, phlébite au site de perfusion ^c , frissons
Investigations	Peu fréquent : Électrocardiogramme anormal ^h Fréquence indéterminée : Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, enzymes hépatiques augmentées (y compris bilirubine sanguine augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée)

a) Y compris les infections sévères (y compris le choc septique, la sepsis/septicémie et la pneumonie) qui peuvent parfois être mortelles.

b) Des tumeurs malignes secondaires, y compris la leucémie myéloïde aiguë, ont été rapportées lorsque la daunorubicine a été administrée en association avec d'autres traitements antinéoplasiques connus pour être associés à des tumeurs malignes secondaires.

c) Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

- d) Une issue fatale a été rapportée.
- e) Tels que tachycardie sinusale, contractions ventriculaires prématurées, bloc cardiaque
- f) Une coloration rougeâtre de l'urine est possible pendant plusieurs jours après l'administration.
 - g) Douleur/Sensation de brûlure locale immédiate, cellulite sévère, ulcération douloureuse.
- h) Tels que les anomalies du segment ST-T, complexe QRS basse tension, ondes T.

Description des réactions indésirables sélectionnées

Dépression de la moelle osseuse

L'administration d'une dose thérapeutique provoque une suppression évidente de l'activité de la moelle osseuse (leucopénie, neutropénie, thrombopénie ; l'apparition d'une anémie est plus rare) chez tous les patients et, dans de nombreux cas, une aplasie sévère peut se développer, avec des infections sévères, des infections opportunistes et des hémorragies comme complications possibles ([voir rubrique 4.4](#)).

La leucopénie et la thrombopénie sont les plus évidentes entre les Jours 10 et 14 après le début du traitement. Trois semaines après la dernière administration, la suppression de la moelle osseuse sera généralement entièrement rétablie, bien qu'elle puisse parfois être retardée, prolongée et cumulative.

Affections cardiaques

La réaction indésirable limitant la dose cumulée est la toxicité cardiaque ([voir rubrique 4.4](#)). Le spectre de la toxicité cardiaque varie entre les changements précoces transitoires à l'ECG et la cardiomyopathie tardive liée à la dose et souvent non diagnostiquée. Cela se manifeste cliniquement par une dyspnée, une cyanose, un œdème périphérique, une hépatomégalie, une ascite, un épanchement pleural et une insuffisance cardiaque, entraînant parfois la mort due à une insuffisance cardiaque aiguë. La sévérité et la fréquence de ces réactions indésirables dépendent de la dose cumulée de la daunorubicine.

Les lésions myocardiques toxiques dues à la daunorubicine peuvent prendre l'une de ces deux formes.

- Les symptômes précoces comprennent : arythmies supraventriculaires (tachycardie sinusale, contractions ventriculaires prématurées, bloc AV), anomalies du segment ST-T, complexe QRS basse tension, parfois tachycardie ventriculaire. Une myocardite aiguë avec péricardite a été rapportée après une dose unique et se caractérise par l'apparition soudaine d'une insuffisance cardiaque congestive.
- Symptômes tardifs : le risque de toxicité cardiaque augmente avec les doses plus élevées de daunorubicine. Le risque de toxicité cardiaque est faible (environ 4 %) avec une dose inférieure à 550 mg/m². Le risque de toxicité cardiaque est plus élevé chez les enfants de moins de 15 ans et chez les patients de plus de 70 ans. Les réactions indésirables cardiovasculaires peuvent se manifester des mois ou des années après la fin du traitement.

Affections vasculaires

En ce qui concerne la tolérance locale, il existe un risque de lésion endothéliale vasculaire et de lésion du tissu péritonéal en raison des propriétés irritantes du produit. L'infiltration péritonéale des tissus mous par la daunorubicine provoque une cellulite et une nécrose tissulaire. L'extravasation est associée à une sensation de brûlure suivie d'une nécrose cutanée retardée et finalement d'ulcères profonds douloureux ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections gastro-intestinales

Des nausées et vomissements peuvent survenir immédiatement après l'administration et se poursuivre pendant une période de 24 à 48 heures. Une douleur abdominale et une diarrhée surviennent parfois. Les lésions muqueuses du tube digestif peuvent se présenter sous forme de stomatite, de glossite, d'œsophagite et d'ulcères. La mucite/stomatite survient généralement 5 à 7 jours après l'administration. Les premiers signes sont une douleur ou une sensation de brûlure et un rougissement de la muqueuse buccale, suivis d'un érythème, d'érosions/ulcérations de la muqueuse buccale, d'hémorragies et d'infections après 2 à 3 jours ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'alopécie est généralement réversible. La repousse des poils et des cheveux reprend environ 5 semaines après la fin du traitement.

La daunorubicine peut potentialiser les réactions causées par la radiothérapie. Des réactions de rappel peuvent être observées lorsque la daunorubicine est administrée pendant une période considérable après la radiothérapie.

Les patients dont la peau est foncée peuvent présenter un risque plus élevé d'hyperpigmentation.

Population pédiatrique

Le risque d'insuffisance cardiaque congestive augmente significativement lorsque la dose cumulée totale dépasse 300 mg/m² chez les enfants de plus de 2 ans ou 10 mg/kg de poids corporel chez les enfants de moins de 2 ans. La toxicité cardiaque peut être plus fréquente chez les enfants ([voir rubrique 4.4](#)).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – www.afmps.be – Division Vigilance – Site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Surdosage et intoxication

En cas de surdosage, toutes les réactions indésirables peuvent être exacerbées.

Des doses uniques très élevées de la daunorubicine peuvent provoquer une dégénérescence myocardique aiguë dans les 24 heures et une myélosuppression sévère dans les 10 à 14 jours.

Des lésions myocardiques ont été signalées jusqu'à plusieurs mois après un surdosage d'anthracycline.

Traitement de l'intoxication

Des numérations sanguines et médullaires, des examens cardiaques, des radiographies et des échographies doivent être effectués à intervalles réguliers pour aider à fournir un traitement symptomatique si nécessaire.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à la daunorubicine. En cas de faiblesse myocardique, un cardiologue doit être consulté et le traitement par la daunorubicine doit être arrêté. En cas de myélosuppression prononcée, un traitement de soutien doit être instauré, en fonction du système myélopoïétique le plus gravement affecté, p. ex., transfert du patient dans un environnement aseptique ou transfusions des éléments cellulaires manquants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antinéoplasique cytostatique, code ATC: L01DB02

La daunorubicine est un antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines, produit par *Streptomyces ceruleorubidus* et apparenté chimiquement à la doxorubicine.

Cerubidine interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN, entraînant ainsi un arrêt de la multiplication cellulaire.

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été réalisée.

La littérature mentionne l'utilisation de daunorubicine dans des schémas thérapeutiques pour traiter la LLA et la LMA, y compris au sein de groupes d'âge pédiatrique. Cependant, en raison des recherches actuellement en cours en vue d'obtenir un équilibre entre le gain ou le maintien de l'efficacité et une diminution de la toxicité, l'utilisation de daunorubicine dans le traitement de la LLA et de la LMA chez les enfants est variable en pratique clinique et dépend principalement de la stratification du risque et des sous-groupes spécifiques. Les études publiées ne suggèrent aucune différence au niveau du profil de sécurité entre les patients pédiatriques et les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection I.V., la daunorubicine a une demi-vie plasmatique biphasique (40 min et 46 - 55 h); elle est métabolisée rapidement (1 heure) dans le foie; 2 métabolites, le daunorubicinol (également cytotoxique) et un dérivé non-identifié, ont été retrouvés dans le plasma et les urines. Son excrétion urinaire est faible (10% de la dose administrée en 24 h, 25% en 5 jours). Son élimination biliaire est estimée à 40%. La daunorubicine ne traverse probablement pas la barrière hémato-encéphalique.

5.3 Données de sécurité préclinique

La daunorubicine est génotoxique et cancérigène chez les rats et les souris. Il a été démontré que la daunorubicine induit des lésions chromosomiques dans le test *in vitro* d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains, et *in vivo* sur les lymphocytes humains et sur les cellules de moelle osseuse humaines et de rat. La daunorubicine a induit une mutagénicité dans le test de mutation bactérienne inverse (Ames). Des effets tératogènes et embryotoxiques ont été observés avec la daunorubicine dans des études chez l'animal. De plus, la daunorubicine a provoqué une atrophie testiculaire et une aplasie totale des spermatozoïdes dans les tubules séminifères chez le chien.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol.
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Cerubidine ne devrait pas être mélangé avec l'héparine sodique, des corticoïdes ou la fludarabine, à cause d'un risque de précipitation.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La solution reconstituée est stable pendant 24 heures si elle est conservée à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas +25°C, ou 48 heures au réfrigérateur (2 - 8°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 1 flacon avec poudre lyophilisée, rouge et 1 ampoule de solvant pour solution pour perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme pour toute médication de cette classe pharmacologique, le personnel chargé de la préparation des solutions doit prendre toutes les précautions de manipulation qui s'imposent à savoir port de gants, de masque et de lunettes. En cas d'éclaboussures, laver abondamment à l'eau et au savon. En cas de contact accidentel avec les yeux, laver à l'eau bicarbonatée.

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

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
02 / 710 54 00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE002694
LU : 2010010656 (NN- 0020289)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation: 01-04-1969
B. Date de renouvellement de l'autorisation: 18-09-2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation : 11/2024