|  |  |
| --- | --- |
| Doxorubicine | **EFFETS INDÉSIRABLES** |

Dans les études cliniques réalisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m2 toutes les 4 semaines), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP). L'incidence globale d'EPP rapportée était de 44,0 %-46,1 %. Ces effets étaient généralement légers ; les cas sévères (grade 3) sont rapportés dans 17 %-19,5 % des cas. L'incidence des cas affectant le pronostic vital (grade 4) était inférieure à 1 %. Les EPP ont peu fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement (3,7 %-7,0 %). L'EPP est caractérisée par une éruption cutanée douloureuse maculo-érythémateuse. Cet effet apparaît généralement après deux ou trois cycles de traitement. Une amélioration survient habituellement en 1 à 2 semaines et, dans certains cas, la disparition complète des symptômes peut prendre jusqu'à 4 semaines, voire plus. De la pyridoxine à la dose de 50-150 mg par jour, associée à des corticoïdes, a été utilisée pour la prophylaxie et le traitement de l'EPP, toutefois ce traitement n'a pas été évalué pendant les études de phase III. Afin de prévenir et de traiter l'EPP, les patients peuvent effectuer des bains d'eau froide (applications, bains ou natation) pendant les 4 à 7 jours suivant l'initiation du traitement par Doxorubicine, ceci afin de maintenir au froid les pieds et les mains en évitant l'exposition à la chaleur et à l'eau chaude. Toute compression des extrémités doit être évitée (pas de chaussettes, de gants ou de chaussures trop serrées). L'EPP semble principalement liée au schéma thérapeutique et peut être réduite en espaçant l'intervalle de dose de 1 à 2 semaines supplémentaires (cf Posologie et Mode d'administration). Cependant, chez certains patients, cette réaction peut être sévère et invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement. Les autres effets le plus fréquemment rapportés dans les sous-groupes cancer du sein ou de l'ovaire étaient stomatites-mucites et nausées, alors que dans le sous-groupe SK-sida (20 mg/m2 toutes les 2 semaines) il s'agissait de myélosuppressions (surtout leucopénies) : cf SK-sida. Une EPP a été rapportée chez 16 % des patients atteints de myélome multiple traités par l'association Doxorubicine + bortézomib. Une EPP de grade 3 a été rapportée chez 5 % des patients. Aucune EPP de grade 4 n'a été rapportée. Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés (survenus pendant le traitement et imputés à celui-ci) sous l'association Doxorubicine + bortézomib étaient les suivants : nausées (40 %), diarrhée (35 %), neutropénie (33 %), thrombocytopénie (29 %), vomissements (28 %), fatigue (27 %) et constipation (22 %).

*Cancer du sein :*

Lors d'une étude clinique de phase III (I97-328), 509 patients avec un cancer du sein avancé, n'ayant pas reçu de chimiothérapie préalable pour leur maladie métastatique, ont été traités par Doxorubicine (n = 254) à la dose de 50 mg/m2 toutes les 4 semaines ou par doxorubicine (n = 255) à la dose de 60 mg/m2 toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents ont été plus souvent rapportés dans le sous-groupe doxorubicine que dans le sous-groupe Doxorubicine : nausée (53 % vs 37 % ; grades 3/4 5 % vs 3 %), vomissement (31 % vs 19 % ; grades 3/4 4 % vs < 1 %), alopécie quelle que soit la sévérité (66 % vs 20 %), alopécie significative (54 % vs 7 %) et neutropénie (10 % vs 4 % ; grades 3/4 8 % vs 2 %).

Mucites (23 % vs 13 % ; grades 3/4 4 % vs 2 %) et stomatites (22 % vs 15 % ; grades 3/4 5 % vs 2 %) ont été rapportées plus fréquemment avec Doxorubicine qu'avec doxorubicine. La durée moyenne de l'effet indésirable sévère (grades 3/4) le plus fréquent dans les deux groupes était inférieure ou égale à 30 jours. Voir le tableau 5 pour la liste complète des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Doxorubicine.

L'incidence des effets hématologiques mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) était < 1 % et une septicémie était rapportée chez 1 % des patients. Un apport en facteur de croissance ou une transfusion a été nécessaire chez respectivement 5,1 % et 5,5 % des patients (cf Posologie et Mode d'administration).

Des anomalies biologiques de la fonction hépatique cliniquement significatives (grades 3 et 4) avec élévation de la bilirubine totale, ASAT et ALAT ont été rapportées chez respectivement 2,4 %, 1,6 % et < 1 % des patients du groupe Doxorubicine. Aucune élévation de la créatinine sérique cliniquement significative n'a été rapportée.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 5 : | | | |
| Effets indésirables liés au traitement et rapportés dans les études cliniques dans le cancer du sein (50 mg/m2 toutes les 4 semaines) [patients traités par Doxorubicine] par sévérité, classe des systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA Très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) : CIOMS III | | | |
| Effet indésirable par localisation corporelle | Cancer du sein Toutes sévérités n = 254 (>= 5 %) | Cancer du sein Grades 3/4 n = 254 (>= 5 %) | Cancer du sein n = 404 (1-5 %) Non précédemment rapportés dans les études cliniques |
| *Infections et infestations :* | | | |
| - Fréquent | - Pharyngite |  | - Folliculite, infection fongique, bouton de fièvre (non herpétique), infection du tractus respiratoire supérieur |
| - Peu fréquent |  | - Pharyngite |  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique :* | | | |
| - Fréquent | - Leucopénie, anémie, neutropénie, thrombocytopénie | - Leucopénie, anémie | - Thrombocythémie |
| - Peu fréquent |  | - Neutropénie |  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* | | | |
| - Très fréquent | - Anorexie |  |  |
| - Fréquent |  | - Anorexie |  |
| *Affections du système nerveux :* | | | |
| - Fréquent | - Paresthésie | - Paresthésie | - Neuropathie périphérique |
| - Peu fréquent | - Somnolence |  |  |
| *Affections oculaires :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Larmoiement, vision trouble |
| *Affections cardiaques :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Arythmie ventriculaire |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Épistaxis |
| *Affections gastro-intestinales :* | | | |
| - Très fréquent | - Nausées, stomatite, vomissement |  |  |
| - Fréquent | - Douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, ulcération buccale | - Douleur abdominale, diarrhée, nausées, stomatite | - Douleur buccale |
| - Peu fréquent |  | - Ulcération buccale, constipation, vomissement |  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* | | | |
| - Très fréquent | - EPP\*, alopécie, rash | - EPP\* |  |
| - Fréquent | - Peau sèche, décoloration de la peau, pigmentation anormale, érythème | - Rash | - Éruption bulleuse, dermatite, rash érythémateux, anomalies des ongles, peau squameuse |
| - Peu fréquent |  | - Pigmentation anormale, érythème |  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Crampes musculaires au niveau des jambes, douleur osseuse, douleur musculosquelettique |
| *Affections des organes de reproduction et du sein :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Douleur mammaire |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* | | | |
| - Très fréquent | - Asthénie, fatigue, mucite |  |  |
| - Fréquent | - Faiblesse, fièvre, douleur | - Asthénie, mucite | - OEdème, oedème des membres inférieurs |
| - Peu fréquent |  | - Fatigue, faiblesse, douleur |  |

\*  Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds).

*Cancer de l'ovaire :*

512 patientes avec un cancer de l'ovaire (sous-groupe parmi 876 patients ayant une tumeur solide) ont été traitées avec Doxorubicine à la dose de 50 mg/m2 au cours des études cliniques. Voir le tableau 6 pour les effets indésirables rapportés chez les patients traités par Doxorubicine.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 6 : | | | |
| Effets indésirables liés au traitement et rapportés dans les études cliniques dans le cancer de l'ovaire (50 mg/m2 toutes les 4 semaines) [patients traités par Doxorubicine] par sévérité, classe des systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA. Très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) : CIOMS III | | | |
| Effet indésirable par localisation corporelle | Cancer de l'ovaire Toutes sévérités n = 512 (>= 5 %) | Cancer de l'ovaire Grades 3/4 n = 512 (>= 5 %) | Cancer de l'ovaire n = 512 (1-5 %) |
| *Infections et infestations :* | | | |
| - Fréquent | - Pharyngite |  | - Infection, candidose orale, zona, infection du tractus urinaire |
| - Peu fréquent |  | - Pharyngite |  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique :* | | | |
| - Très fréquent | - Leucopénie, anémie, neutropénie, thrombocytopénie | - Neutropénie |  |
| - Fréquent |  | - Leucopénie, anémie, thrombocytopénie | - Anémie hypochrome |
| *Affections du système immunitaire :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Réaction allergique |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* | | | |
| - Très fréquent | - Anorexie |  |  |
| - Fréquent |  |  | - Déshydratation, cachexie |
| - Peu fréquent |  | - Anorexie |  |
| *Affections psychiatriques :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Anxiété, dépression, insomnie |
| *Affections du système nerveux :* | | | |
| - Fréquent | - Paresthésie, somnolence |  | - Céphalée, étourdissement, neuropathie, hypertonie |
| - Peu fréquent |  | - Paresthésie, somnolence |  |
| *Affections oculaires :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Conjonctivite |
| *Affections cardiaques :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Trouble cardiovasculaire |
| *Affections vasculaires :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Vasodilatation |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Dyspnée, augmentation de la toux |
| *Affections gastro-intestinales :* | | | |
| - Très fréquent | - Constipation, diarrhée, nausées, stomatite, vomissement |  |  |
| - Fréquent | - Douleur abdominale, dyspepsie, ulcération buccale | - Nausées, stomatite, vomissement, douleur abdominale, diarrhée | - Ulcération buccale, oesophagite, nausées et vomissement, gastrite, dysphagie, bouche sèche, flatulence, gingivite, perversion du goût |
| - Peu fréquent |  | - Constipation, dyspepsie, ulcération buccale |  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* | | | |
| - Très fréquent | - EPP\*, alopécie, rash | - EPP\* |  |
| - Fréquent | - Peau sèche, décoloration de la peau | - Alopécie, rash | - Rash vésiculobulleux, prurit, dermatite exfoliative, trouble cutané, rash maculopapuleux, sueurs, acné, ulcération cutanée |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Douleur dorsale, myalgie |
| *Affections du rein et des voies urinaires :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Dysurie |
| *Affections des organes de reproduction et du sein :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Vaginite |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* | | | |
| - Très fréquent | - Asthénie, lésion des muqueuses |  |  |
| - Fréquent | - Fièvre, douleur | - Asthénie, lésion des muqueuses, douleur | - Frissons, douleur thoracique, malaise, oedème périphérique |
| - Peu fréquent |  | - Fièvre |  |
| *Investigations :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Perte de poids |

\*  Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds).

La myélosuppression était généralement légère ou modérée et gérable. La septicémie liée à la leucopénie a été rarement observée (< 1 %). Le recours à un facteur de croissance a été rarement nécessaire (< 5 %) et le recours à la transfusion a été nécessaire chez approximativement 15 % des patients (cf Posologie et Mode d'administration).

Dans un sous-groupe de 410 patientes avec cancer de l'ovaire, les anomalies de laboratoire cliniquement significatives pendant les études cliniques avec Doxorubicine comprenaient des augmentations de la bilirubine totale (habituellement chez les patientes avec des métastases hépatiques) (5 %) et des taux de créatinine sérique (5 %). Les augmentations des ASAT étaient rapportées moins fréquemment (< 1 %).

Patients ayant une tumeur solide : dans une large cohorte de 929 patients ayant des tumeurs solides (comprenant le cancer du sein et le cancer de l'ovaire) majoritairement traités à la dose de 50 mg/m2 toutes les 4 semaines, le profil de tolérance et l'incidence des effets indésirables sont comparables à ceux des patients traités dans les études pivots dans le cancer du sein et le cancer de l'ovaire.

*Myélome multiple :*

Dans un essai clinique de phase III, sur 646 patients atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur, 318 patients ont été traités par l'association de Doxorubicine 30 mg/m2, en perfusion intraveineuse d'une heure administrée le 4e jour après le bortézomib qui est administré à 1,3 mg/m2 à J1, J4, J8 et J11, toutes les trois semaines, ou par le bortézomib en monothérapie. Voir le tableau 7 pour les événements indésirables rapportés chez >= 5 % des patients traités par l'association Doxorubicine +  bortézomib.

Neutropénie, thrombocytopénie et anémie étaient les événements hématologiques le plus fréquemment rapportés avec l'association Doxorubicine + bortézomib et avec le bortézomib en monothérapie. L'incidence de la neutropénie de grades 3 et 4 était plus élevée dans le groupe recevant l'association thérapeutique que dans le groupe recevant la monothérapie (28 % vs 14 %). L'incidence de la thrombocytopénie de grades 3 et 4 était plus élevée dans le groupe recevant l'association thérapeutique que dans le groupe recevant la monothérapie (22 % vs 14 %). L'incidence de l'anémie était similaire dans les deux groupes (7 % vs 5 %).

La stomatite a été rapportée plus fréquemment dans le groupe recevant l'association thérapeutique (16 %) que dans le groupe recevant la monothérapie (3 %), et la plupart des cas avaient une sévérité de grade 2 ou moindre. Une stomatite de grade 3 a été rapportée chez 2 % des patients dans le groupe recevant l'association thérapeutique. Aucune stomatite de grade 4 n'a été rapportée.

Des nausées et des vomissements ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant l'association thérapeutique (40 % et 28 %) que dans le groupe recevant la monothérapie (32 % et 15 %) et avaient principalement une sévérité de grades 1 et 2.

L'arrêt de l'administration d'un ou des deux agents, pour cause d'événements indésirables, a concerné 38 % des patients. Les événements indésirables fréquents ayant conduit à l'arrêt de l'administration du bortézomib et de Doxorubicine comprenaient : EPP, névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, thrombocytopénie, baisse de la fraction d'éjection et fatigue.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 7 : | | | |
| Effets indésirables liés au traitement rapportés lors des essais cliniques dans le myélome multiple (Doxorubicine 30 mg/m2 en association avec le bortézomib toutes les 3 semaines) par sévérité, classe des systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA. Très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) : CIOMS III | | | |
| Effet indésirable par localisation corporelle | Toutes sévérités n = 318 (>= 5 %) | Grades 3/4\*\* n = 318 (>= 5 %) | Toutes sévérités n = 318 (1-5 %) |
| *Infections et infestations :* | | | |
| - Fréquent | - Herpes simplex, zona | - Zona | - Pneumonie, rhinopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, candidose orale |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique :* | | | |
| - Très fréquent | - Anémie, neutropénie, thrombocytopénie | - Neutropénie, thrombocytopénie |  |
| - Fréquent | - Leucopénie | - Anémie, leucopénie | - Neutropénie fébrile, lymphopénie |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* | | | |
| - Très fréquent | - Anorexie |  |  |
| - Fréquent | - Diminution de l'appétit | - Anorexie | - Déshydratation, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypocalcémie |
| - Peu fréquent |  | - Diminution de l'appétit |  |
| *Affections psychiatriques :* | | | |
| - Fréquent | - Insomnie |  | - Anxiété |
| *Affections du système nerveux :* | | | |
| - Très fréquent | - Neuropathie périphérique sensitive, névralgie, céphalées |  |  |
| - Fréquent | - Neuropathie périphérique, neuropathie, paresthésie, polyneuropathie, étourdissements, dysgueusie | - Névralgie, neuropathie périphérique, neuropathie | - Léthargie, hypoesthésie, syncope, dysesthésie |
| - Peu fréquent |  | - Céphalées, neuropathie périphérique sensitive, paresthésie, étourdissements |  |
| *Affections oculaires :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Conjonctivite |
| *Affections vasculaires :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, hypertension, phlébite |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* | | | |
| - Fréquent | - Dyspnée |  | - Toux, épistaxis, dyspnée d'effort |
| - Peu fréquent |  | - Dyspnée |  |
| *Affections gastro-intestinales :* | | | |
| - Très fréquent | - Nausées, diarrhée, vomissement, constipation, stomatite |  |  |
| - Fréquent | - Douleur abdominale, dyspepsie | - Nausées, diarrhée, vomissement, stomatite | - Douleur abdominale haute, ulcération buccale, bouche sèche, dysphagie, stomatite aphteuse |
| - Peu fréquent |  | - Constipation, douleur abdominale, dyspepsie |  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* | | | |
| - Très fréquent | - EPP\*, rash |  |  |
| - Fréquent | - Peau sèche | - EPP\* | - Prurit, éruption papuleuse, dermatite allergique, érythème, hyperpigmentation cutanée, pétéchies, alopécie, éruption médicamenteuse |
| - Peu fréquent |  | - Rash |  |
| *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :* | | | |
| - Fréquent | - Douleur aux extrémités |  | - Arthralgies, myalgies, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, douleur musculosquelettique thoracique |
| *Affections des organes de reproduction et du sein :* | | | |
| - Fréquent |  |  | - Érythème du scrotum |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* | | | |
| - Très fréquent | - Asthénie, fatigue, fièvre |  |  |
| - Fréquent |  | - Asthénie, fatigue | - OEdème périphérique, frissons, syndrome pseudogrippal, malaise, hyperthermie |
| - Peu fréquent |  | - Fièvre |  |
| *Investigations :* | | | |
| - Fréquent | - Perte de poids |  | - Augmentation des taux d'ASAT (aspartate aminotransférase), baisse de la fraction d'éjection, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation des taux d'ALAT (alanine aminotransférase) |

\*  Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds).

\*\*  Les événements indésirables de grades 3/4 sont basés sur les termes d'événement indésirable de toutes sévérités avec une incidence globale >= 5 % (voir la liste des événements indésirables dans la première colonne).

*SK-sida :*

Les études cliniques chez des patients avec SK-sida traités à la dose de 20 mg/m2 de Doxorubicine montrent que l'effet indésirable le plus fréquemment observé, considéré comme lié à Doxorubicine, est la myélosuppression survenant très fréquemment (chez environ la moitié des patients).

La leucopénie est l'effet indésirable le plus souvent observé avec Doxorubicine dans cette population ; neutropénie, anémie et thrombocytopénie ont été observées. Ces effets peuvent survenir dès le début du traitement. La toxicité hématologique peut imposer une réduction des doses ou l'arrêt ou le report du traitement. Interrompre temporairement le traitement par Doxorubicine chez les patients dont le taux de polynucléaires neutrophiles est < 1000/mm3 et/ou le taux des plaquettes < 50 000/mm3. Des facteurs de croissance G-CSF (ou GM-CSF) peuvent être prescrits comme traitement complémentaire pour améliorer la numération lorsque le taux des polynucléaires neutrophiles est < 1000/mm3 lors des cycles suivants. La toxicité hématologique des patientes avec cancer ovarien est moins sévère que celle du groupe SK-sida (voir ci-dessus la rubrique pour les patientes avec cancer ovarien).

Des effets indésirables respiratoires ont été fréquemment observés au cours des études cliniques avec Doxorubicine et peuvent être liés à des infections opportunistes chez les patients atteints du sida. Les infections opportunistes (IO) sont observées dans le sarcome de Kaposi après administration de Doxorubicine et sont couramment observées chez la plupart des patients atteints d'une immunodéficience liée au VIH. Les IO le plus souvent observées dans les études cliniques furent les candidoses, les infections à cytomégalovirus, à Herpes simplex, les pneumopathies à Pneumocystis carinii et les infections à Mycobacterium avium complex.

Les effets indésirables observés chez les patients avec SK-SIDA selon les catégories de fréquence CIOMS III (très fréquent [> 1/10] ; fréquent [> 1/100, < 1/10] ; peu fréquent [> 1/1000, < 1/100]) sont tels que :

Infections et infestations :

* Fréquent : candidose orale.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

* Très fréquent : neutropénie, anémie, leucopénie.
* Fréquent : thrombocytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

* Fréquent : anorexie.

Affections psychiatriques :

* Peu fréquent : confusion.

Affections du système nerveux :

* Fréquent : étourdissements.
* Peu fréquent : paresthésie.

Affections oculaires :

* Fréquent : rétinite.

Affections vasculaires :

* Fréquent : vasodilatation.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

* Fréquent : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

* Très fréquent : nausée.
* Fréquent : diarrhée, stomatite, vomissement, ulcération buccale, douleur abdominale, glossite, constipation, nausée et vomissement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

* Fréquent : alopécie, rash.
* Peu fréquent : érythrodysthésie palmoplantaire (EPP).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

* Fréquent : asthénie, fièvre, réactions aiguës liées à la perfusion.

Investigations :

* Fréquent : perte de poids.

Les autres effets indésirables moins souvent observés (< 5 %) comprenaient des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques. Depuis la mise sur marché, une éruption bulleuse a été rarement rapportée au sein de cette population.

Des tests anormaux de la fonction hépatique cliniquement significatifs, tels qu'augmentations des phosphatases alcalines, des ASAT et de la bilirubine, sans doute liées à la maladie sous-jacente et non à Doxorubicine, sont fréquemment survenus (>= 5 %). Une baisse de l'hémoglobine et du taux des plaquettes a été moins souvent observée (< 5 %). Une septicémie liée à la leucopénie est rarement observée (< 1 %). Quelques-unes de ces anomalies peuvent avoir été liées à l'infection sous-jacente par le VIH et non à Doxorubicine.

*Tous les patients :*

Sur 929 patients avec tumeurs solides, 100 (10,8 %) ont eu, pendant le traitement avec Doxorubicine, une réaction associée à la perfusion définie suivant la terminologie de Costart : réaction allergique, réaction anaphylactique, asthme, oedème de la face, hypotension, vasodilatation, urticaire, douleur dorsale, douleur thoracique, frissons, fièvre, hypertension, tachycardie, dyspepsie, nausées, étourdissements, dyspnée, pharyngite, rash, prurit, sueurs, réaction au point d'injection et interaction médicamenteuse. L'arrêt définitif du traitement est survenu de façon peu fréquente chez 2 % des patients. Un taux similaire de réactions à la perfusion (12,4 %) et d'arrêt définitif du traitement (1,5 %) a été observé au cours des études pivots sur le cancer du sein. Chez les patients avec myélome multiple recevant l'association Doxorubicine +  bortézomib, le taux de réactions associées à la perfusion était de 3 %. Chez les patients avec SK-sida, les réactions associées à la perfusion étaient caractérisées par : bouffée de chaleur, raccourcissement du souffle, oedème facial, céphalée, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension, et peuvent être attendues avec un taux de 5 % à 10 %. Des convulsions liées aux réactions à la perfusion ont été très rarement observées. Chez tous les patients, ces réactions liées à la perfusion surviennent principalement au cours de la première perfusion. L'interruption temporaire de la perfusion résout habituellement ces symptômes sans traitement supplémentaire. Chez pratiquement tous les patients, le traitement par Doxorubicine peut être poursuivi une fois que tous les symptômes sont résolus sans récidive. Les réactions à la perfusion réapparaissent rarement après le 1er cycle de traitement avec Doxorubicine (cf Posologie et Mode d'administration).

Chez les patients traités par Doxorubicine, une myélosuppression associée à une anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie et rarement une neutropénie fébrile ont été rapportées.

Une stomatite a été observée chez des patients recevant des perfusions continues de chlorhydrate de doxorubicine conventionnel et a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Doxorubicine. Cet effet n'interfère pas dans la poursuite du traitement et ne requiert généralement pas de modifications posologiques sauf s'il entrave l'alimentation du patient. Dans ce cas, l'intervalle des cures peut être prolongé de 1 à 2 semaines, ou la dose réduite (cf Posologie et Mode d'administration).

Une incidence accrue d'insuffisance cardiaque congestive est associée au traitement à base de doxorubicine pour des doses cumulées individuelles > 450 mg/m2 ou à des doses plus faibles chez des patients ayant un facteur de risque cardiaque. Des biopsies endomyocardiques chez 9 sur 10 patients avec SK-sida recevant des doses cumulées de Doxorubicine supérieures à 460 mg/m2 n'indiquent pas de cardiomyopathie induite par l'anthracycline. La dose recommandée de Doxorubicine pour le sarcome de Kaposi associé au sida est de 20 mg/m2 toutes les 2 à 3 semaines. La dose cumulée pour laquelle on pourrait craindre une cardiotoxicité chez ces patients SK-sida (> 400 mg/m2) correspond à plus de 20 cycles de Doxorubicine pendant 40 à 60 semaines.

De plus, des biopsies endomyocardiques ont été effectuées chez 8 patients avec tumeur solide avec des doses d'anthracycline cumulées de 509 mg/m2-1680 mg/m2. La fourchette des scores de cardiotoxicité de Billingham était de grade 0-1,5. Ces niveaux de score sont cohérents avec une absence de cardiotoxicité ou une cardiotoxicité faible.

Dans l'étude pivot de phase III versus doxorubicine, 58/509 (11,4 %) patients randomisés (10 traités par Doxorubicine à la dose de 50 mg/m2 toutes les 4 semaines contre 48 traités par la doxorubicine à la dose de 60 mg/m2 toutes les 3 semaines) ont bien présenté les critères définissant la cardiotoxicité pendant le traitement et/ou pendant le suivi. La cardiotoxicité était définie soit par une baisse de 20 points ou plus par rapport à la valeur de base si la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au repos demeurait dans les limites normales, soit par une baisse de 10 points ou plus si la mesure de la FEVG devenait anormale (plus faible que la limite inférieure normale). Aucun des 10 patients traités par Doxorubicine présentant une cardiotoxicité basée sur les critères FEVG tels que définis ci-dessus n'a développé de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Par contre, 10 des 48 patients traités par doxorubicine présentant une cardiotoxicité basée sur ces mêmes critères ont développé des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive.

Chez les patients avec tumeurs solides, dont le sous-groupe de patients avec cancer du sein et de l'ovaire, traités à la dose de 50 mg/m2/cycle avec des doses cumulées individuelles d'anthracycline allant jusqu'à 1532 mg/m2, l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif était faible. Parmi les 418 patients traités avec Doxorubicine à la dose de 50 mg/m2/cycle, et ayant eu une mesure de base de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et au moins une mesure de suivi évaluées par une scintigraphie myocardique, 88 patients avaient une dose cumulée d'anthracycline > 400 mg/m2, un niveau d'exposition associé à un risque augmenté de toxicité cardiovasculaire avec une formulation conventionnelle de doxorubicine. Seuls 13 des 88 patients (15 %) présentaient au moins un changement cliniquement significatif de leur FEVG, défini par une valeur de FEVG inférieure à 45 % ou une diminution d'au moins 20 points par rapport à la valeur de base. De plus, 1  seul patient (dose cumulée individuelle d'anthracycline de 944 mg/m2) a arrêté le traitement à l'étude en raison de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive.

Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes secondaires ont été observés après traitement combiné incluant la doxorubicine. En conséquence, tout patient traité par de la doxorubicine devrait faire l'objet d'un suivi hématologique.

Bien que la nécrose locale après extravasation ait été très rarement rapportée, Doxorubicine est considéré comme un produit irritant. Les études chez l'animal montrent que l'administration de chlorhydrate de doxorubicine sous une formulation liposomale réduit l'éventualité de lésions par extravasation. En cas de signes d'extravasation (par exemple sensation de brûlure, érythème), interrompre la perfusion immédiatement et recommencer dans une autre veine. L'application de glace sur le site d'extravasation pendant environ 30 minutes peut s'avérer utile pour soulager la réaction locale. Doxorubicine ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Une récidive de radiodermite liée à une radiothérapie préalable a été rarement observée après l'administration de Doxorubicine.

Suite à la mise sur le marché de Doxorubicine, des réactions cutanées sévères comprenant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement rapportées.

Chez les patients traités avec Doxorubicine, des cas d'embolie veineuse, y compris de thrombophlébite, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont été observés de manière inhabituelle. Cependant, sachant que les patients avec un cancer ont un risque augmenté de développer une maladie thromboembolique, un lien de causalité ne peut être déterminé.