|  |  |
| --- | --- |
| Doxorubicine  | **PHARMACOCINÉTIQUE**  |

Doxorubicine est une formulation liposomale pégylée de chlorhydrate de doxorubicine, ayant une longue durée de circulation sanguine. Les liposomes pégylés contiennent des segments greffés en surface par le polymère hydrophile de méthoxypolyéthylèneglycol (MPEG). Ces groupements linéaires de MPEG sont étalés sur la surface du liposome créant ainsi une pellicule protectrice qui réduit les interactions entre la double membrane lipidique et les composés plasmatiques. Cette disposition permet aux liposomes Doxorubicine de se maintenir pendant des périodes prolongées dans la circulation sanguine. Les liposomes pégylés sont suffisamment petits (diamètre moyen approximatif : 100 nm) pour passer intacts (extravasation) à travers les vaisseaux tumoraux altérés qui irriguent la tumeur. La preuve de la pénétration et de l'accumulation dans les tumeurs des liposomes pégylés à partir des vaisseaux sanguins a été établie dans les carcinomes coliques C-26 de la souris et chez la souris transgénique porteuse de lésions de type sarcome de Kaposi. Les liposomes pégylés ont également une matrice lipidique de faible perméabilité et un système tampon aqueux qui permet de maintenir le chlorhydrate de doxorubicine sous forme encapsulée pendant le temps où le liposome reste dans la circulation.

La pharmacocinétique plasmatique de Doxorubicine chez l'homme diffère significativement de celle rapportée par la littérature pour les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine. A faibles doses (10 mg/m2 à 20 mg/m2), Doxorubicine présente une pharmacocinétique linéaire. Sur l'intervalle de doses de 10 mg/m2 à 60 mg/m2, Doxorubicine présente une pharmacocinétique non linéaire. Le chlorhydrate de doxorubicine conventionnel présente une distribution tissulaire étendue (volume de distribution de 700 à 1100 l/m2) et une clairance d'élimination rapide (24 à 73 l/h/m2). Au contraire, le profil pharmacocinétique de Doxorubicine montre que Doxorubicine est surtout confiné dans le volume vasculaire et que la clairance de la doxorubicine à partir du sang dépend du véhicule liposomal. La doxorubicine devient disponible lorsque les liposomes s'extravasent et pénètrent dans le compartiment tissulaire.

A doses équivalentes, les valeurs de la concentration plasmatique et les valeurs de l'ASC de Doxorubicine qui représentent surtout le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé (contenant 90 % à 95 % de la doxorubicine mesurée) sont significativement plus élevées que celles observées avec les préparations conventionnelles de chlorhydrate de doxorubicine.

Doxorubicine ne doit pas être remplacé par d'autres formulations à base de chlorhydrate de doxorubicine.

*Pharmacocinétique de population :*

Les paramètres pharmacocinétiques de Doxorubicine ont été évalués chez 120 patients issus de 10 études cliniques différentes en utilisant une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres pharmacocinétiques de Doxorubicine sur l'intervalle de doses de 10 mg/m2 à 60 mg/m2 étaient bien décrits par un modèle bicompartimental non linéaire d'ordre zéro et une élimination type Michaelis-Menten. La clairance intrinsèque moyenne de Doxorubicine était de 0,030 l/h/m2 (intervalle : 0,008 à 0,152 l/h/m2) et le volume de distribution moyen était de 1,93 l/m2 (intervalle : 0,96 à 3,85 l/m2), proche du volume plasmatique. La demi-vie apparente s'étalait entre 24 et 231 heures, avec une moyenne de 73,9 heures.

*Patients avec cancer du sein :*

Les paramètres pharmacocinétiques de Doxorubicine déterminés sur 18 patients avec un cancer du sein étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,016 l/h/m2 (intervalle : 0,008 à 0,027 l/h/m2), le volume de distribution central moyen était de 1,46 l/m2 (intervalle : 1,10 à 1,64 l/m2). La demi-vie apparente moyenne était de 71,5 heures (intervalle : 45,2 à 98,5 heures).

*Patientes avec cancer ovarien :*

Les paramètres pharmacocinétiques de Doxorubicine déterminés sur 11 patientes avec carcinome ovarien étaient similaires aux paramètres pharmacocinétiques déterminés sur une population plus grande de 120 patients avec différents cancers. La clairance intrinsèque moyenne était de 0,021 l/h/m2 (intervalle : 0,009 à 0,041 l/h/m2), le volume de distribution moyen était de 1,95 l/m2 (intervalle : 1,67 à 2,40 l/m2). La demi-vie apparente moyenne était de 75,0 heures (intervalle : 36,1 à 125 heures).

*Patients avec SK-sida :*

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de Doxorubicine ont été évalués chez 23 patients avec SK qui avaient reçu des doses uniques de 20 mg/m2 administrées par perfusion de 30 minutes. Les paramètres pharmacocinétiques de Doxorubicine (représentant principalement le chlorhydrate de doxorubicine liposomal pégylé et de faibles doses de chlorhydrate de doxorubicine non encapsulé) observés après des doses de 20 mg/m2 sont présentés dans le tableau 8.

|  |
| --- |
| Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques chez des patients avec SK-sida traités par Doxorubicine  |
| Paramètres  | Moyenne ± déviation standard  |
| 20 mg/m2 (n = 23)  |
| Concentration plasmatique maximale\* (µg/ml)  | 8,34 ± 0,49  |
| Clairance plasmatique (l/h/m2)  | 0,041 ± 0,004  |
| Volume de distribution (l/m2)  | 2,72 ± 0,120  |
| ASC (µg/ml × h)  | 590 ± 58,7  |
| lambda1 demi-vie (heures)  | 5,2 ± 1,4  |
| lambda2 demi-vie (heures)  | 55,0 ± 4,8  |

\*  Mesurée à la fin d'une perfusion de 30 minutes.