



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

*idarubicine*

**ZAVEDOS 5 mg, gélule**

Boîte de une gélule (CIP : 34009 365 749 1 5)

**ZAVEDOS 10mg, gélule**

Boîte de une gélule (CIP : 34009 365 751 6 5)

**ZAVEDOS 25 mg, gélule**

Boîte de une gélule (CIP : 34009 365 748 5 4)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	<b>L01DB06 (Anthracyclines et apparentés)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées,</li><li>– risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels. »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28/10/1998 (procédure nationale). Rectificatif en date du 11/01/2016 (cf.04.2 et annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques cytotoxiques et apparentés L01DB Anthracyclines et apparentés L01DB06 idarubicine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/11/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 01/07/2015, la Commission a considéré que le SMR de ZAVEDOS restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes :

- chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées,
- risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1 2 3</sup>. Ces données ne peuvent être prises en compte, puisque ne correspondant pas à la population et/ou la posologie de l'AMM.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/12/2010 au 30/11/2013).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hivers 2015), ZAVEDOS n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les leucémies aiguës myéloblastiques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>4 5 6</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 01/07/2015 la place de ZAVEDOS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> Gardin C et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. J clin Oncol 2013; 31: 321-7

<sup>2</sup> Wang J et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. PLoS One 2013; 8: e60699

<sup>3</sup> Li X et al. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6: CD010432

<sup>4</sup> NCCN guidelines. Acute myeloid leukemia. Version 1.2016

<sup>5</sup> Fey MF et al. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi138-43

<sup>6</sup> Dohner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115: 453-74

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 01/07/2015 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

▮ Les leucémies aigües myéloïdes (LAM) regroupent différentes hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. Il s'agit d'une affection qui engage le pronostic vital.

▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Chez le sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive, un traitement symptomatique ou, si l'état du patient le permet, un traitement palliatif à domicile sera mis en œuvre, visant à améliorer la qualité de vie du patient. En traitement palliatif, l'idarubicine orale en monothérapie est actuellement un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, la cytarabine à faible dose en injection sous-cutanée peut être une alternative.

▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse orale.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZAVEDOS reste important dans les indications de l'AMM.**

## 06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

### ▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

RCP 8 Septembre 2009	RCP 11 janvier 2016
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets présentant une myocardiopathie,</li> <li>- hypersensibilité connue à l'idarubicine et/ou aux autres anthracyclines,</li> <li>- infections non contrôlées,</li> <li>- insuffisance rénale ou hépatique grave,</li> <li>- <del>femme enceinte ou qui allaite</del> (voir rubrique 4.6. Grossesse et Allaitement),</li> <li>- <del>en association avec le vaccin anti-amarille (fièvre jaune)</del> (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions).</li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypersensibilité connue à l'idarubicine <b>ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1</b>, et/ou à d'autres anthracyclines <b>ou anthracènediones</b>,</li> <li>• infections non contrôlées,</li> <li>• insuffisance rénale grave,</li> <li>• insuffisance hépatique grave,</li> <li>• <b>allaitement</b> (voir rubrique 4.6),</li> <li>• <b>vaccins vivants atténués</b> (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5),</li> <li>• sujets présentant une cardiomyopathie,</li> <li>• insuffisance cardiaque sévère,</li> <li>• infarctus du myocarde récent de moins de 6 mois,</li> <li>• arythmie sévère,</li> <li>• myélosuppression persistante,</li> <li>• traitements antérieurs par l'idarubicine et/ou d'autres anthracyclines <b>ou anthracènediones</b> aux doses maximales cumulatives (voir rubrique 4.4).</li> </ul>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</b></p> <p><b>Mises en garde</b></p> <p>L'administration de ZAVEDOS doit se faire sous stricte surveillance médicale.</p> <p><del>Une surveillance hématologique et cardiaque stricte est nécessaire. Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par l'idarubicine doit faire l'objet d'une surveillance hématologique. Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués (sauf le vaccin anti-amarille, voir rubrique 4.3 Contre-indications), la phénytoïne ou la fosphénytoïne (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions).</del></p> <p><b>Précautions particulières d'emploi</b></p> <p>En raison de données cliniques insuffisantes, il n'est pas recommandé d'utiliser ZAVEDOS gélule pour le traitement des transformations aiguës de syndromes myélodysplasiques et syndromes myéloprolifératifs.</p> <p><del>L'administration aux doses thérapeutiques induit constamment une myélodépression : une surveillance hématologique sanguine et médullaire régulière est nécessaire. Avant d'entreprendre le traitement antileucémique, il est nécessaire de mettre en œuvre les mesures appropriées pour contrôler toute infection systémique.</del></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Général</b></p> <p>L'administration de ZAVEDOS doit se faire sous stricte surveillance médicale. <b>Les patients ne doivent plus présenter les effets indésirables d'une thérapie cytotoxique antérieure (tels que stomatites, neutropénie, thrombocytopénies, et infections généralisées) avant de commencer le traitement avec ZAVEDOS.</b></p> <p>En raison de données cliniques insuffisantes, il n'est pas recommandé d'utiliser ZAVEDOS gélule pour le traitement des transformations aiguës de syndromes myélodysplasiques et syndromes myéloprolifératifs.</p> <p><b>Fonction cardiaque</b></p> <p><b>Un risque de cardiotoxicité est associé au traitement par les anthracyclines. Elle peut se manifester de façon immédiate ou retardée.</b></p>

~~La lyse des cellules leucémiques peut induire une hyperuricémie et une uraturie qu'il convient de surveiller et de prévenir.~~

~~La biodisponibilité de l'idarubicine pouvant être modifiée à la suite d'une insuffisance hépatique, l'idarubicine n'est habituellement pas prescrite lorsque la bilirubinémie est  $> 50 \mu\text{mol/l}$ . Par extrapolation tout comme avec les autres anthracyclines, une réduction de 50 % de la dose a été recommandée lorsque la bilirubinémie était comprise entre 35 et 50  $\mu\text{mol/l}$ .~~

~~La survenue possible de troubles cardiovasculaires pendant le traitement ou plusieurs semaines après l'arrêt du traitement nécessite un bilan préalable et des contrôles cardiologiques réguliers (cliniques, électriques et fonctionnels).~~

~~Bien qu'aucune dose cumulative n'ait été définie jusqu'à présent, une dose cumulative de 400  $\text{mg/m}^2$  a montré une chute significative de la fraction d'éjection ventriculaire sans symptomatologie clinique.~~

~~En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée chez les patients ayant eu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.~~

- Cardiotoxicité immédiate : elle se manifeste principalement par une tachycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, des anomalies de l'électrocardiogramme (modifications de l'onde T, troubles de conduction auriculo-ventriculaire, bloc de branche).

Ces effets ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée, sont rarement graves sur le plan clinique et ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement.

- Cardiotoxicité retardée : elle peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les deux à trois mois qui suivent la fin de celui-ci et plus rarement plusieurs mois voire plusieurs années après la fin du traitement. Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, oedème pulmonaire, oedème déclive, cardiomégalie et hépatomégalie, oligurie, ascite, épanchement pleural et rythme de galop. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente un risque de toxicité cumulative limitant la posologie maximale de ce médicament. La dose limite cumulative d'idarubicine n'a pas été définie mais à la dose de 93  $\text{mg/m}^2$ , aucune modification de la fonction cardiaque n'a été rapportée. Cependant, une cardiomyopathie liée à l'idarubicine a été rapportée chez 5 % des patients ayant reçu une dose cumulative intraveineuse de 150 à 290  $\text{mg/m}^2$ . Les données disponibles concernant des patients traités par l'idarubicine par voie orale jusqu'à une dose de 400  $\text{mg/m}^2$  suggèrent une faible probabilité de cardiotoxicité.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant le traitement et tout au long de celui-ci afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère.

- Avant le traitement : évaluation clinique, ECG avec soit scintigraphie ventriculaire soit échocardiographie, tout particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité cardiaque accrue : affection cardio-vasculaire symptomatique ou asymptomatique, radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracenediones et utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque.
- Au cours du traitement : par un suivi régulier de la FEVG (évaluée par la scintigraphie ventriculaire (MUGA) et /ou une échocardiographie (ECHO) avec arrêt immédiat de ZAVEDOS dès les premiers signes d'altération fonctionnelle. Des déterminations répétées de la FEVG par MUGA ou ECHO doivent être réalisées en particulier lors de l'utilisation de doses élevées et cumulatives d'anthracycline. La technique utilisée pour l'évaluation doit être reproductible tout au long du suivi.

Le suivi de la fonction cardiaque doit être particulièrement strict chez les patients qui reçoivent des doses cumulatives élevées et chez ceux présentant des facteurs de risque. Néanmoins, la toxicité cardiaque associée à ZAVEDOS peut survenir avec des doses cumulatives plus faibles, que des facteurs de risque soient présents ou non. Chez les nourrissons et les enfants, il apparaît une plus grande susceptibilité aux anthracyclines et à leur toxicité cardiaque. Une évaluation périodique à long terme de la fonction cardiaque

(sur plusieurs années) doit être réalisée. Il est probable que la toxicité de ZAVEDOS et des autres anthracyclines ou des anthracènediones soit additive. Les anthracyclines, y compris l'idarubicine ne devront pas être administrées en association avec d'autres agents cardiotoxiques (par exemple le trastuzumab) à moins de surveiller attentivement la fonction cardiaque du patient. Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt d'autres agents cardiotoxiques, particulièrement ceux ayant une longue demi-vie comme le trastuzumab, peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. La demi-vie du trastuzumab étant approximativement de 28 à 38 jours, ce produit peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Dans la mesure du possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines suivant l'arrêt du trastuzumab. En cas d'utilisation des anthracyclines, les patients doivent alors bénéficier d'une surveillance étroite de la fonction cardiaque.

#### **Toxicité hématologique**

Comme les autres cytotoxiques, ZAVEDOS peut provoquer une myélosuppression. La principale manifestation de toxicité hématologique de ZAVEDOS est une leucopénie et/ou une neutropénie dose-dépendante et réversible ; cette myélosuppression est aussi la toxicité dose-limitante la plus fréquente. La leucopénie et la neutropénie atteignent généralement le nadir entre le 10<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour de traitement ; généralement les valeurs des leucocytes/neutrophiles se normalisent vers le 21<sup>ème</sup> jour. Une thrombocytopénie et une anémie peuvent aussi survenir. Les conséquences cliniques d'une myélosuppression sévère incluent fièvre, infection, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire ou décès. Les paramètres hématologiques, dont la numération des globules blancs, doivent être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de ZAVEDOS par voie orale n'est pas recommandée chez les patients ayant eu une irradiation corporelle totale ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

#### **Leucémies secondaires**

Des leucémies secondaires avec ou sans phase pré-leucémique, ont été rapportées chez les patients traités par anthracyclines, dont ZAVEDOS. Les leucémies secondaires sont plus fréquentes lorsque le produit est administré en combinaison avec des agents antinéoplasiques altérant l'ADN, lorsque les patients ont été prétraités avec un médicament cytotoxique ou quand les doses d'anthracyclines ont été augmentées par palier.

Ces leucémies secondaires peuvent avoir une période de latence de 1 à 3 ans. Certaines leucémies secondaires aux agents anticancéreux dont ZAVEDOS (voir rubrique 4.8) peuvent être curables à condition d'une prise en charge précoce et adaptée. En conséquence, tout patient traité par ZAVEDOS doit faire l'objet d'une surveillance hématologique.

#### **Toxicité gastro-intestinale**

ZAVEDOS est un produit émétisant. Une mucite (généralement une stomatite, moins souvent une oesophagite) apparaît généralement en début de traitement. En cas de gravité, elle peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse. La plupart des patients guérissent vers la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Des événements gastro-intestinaux sévères (tels que perforations ou saignements) ont été occasionnellement observés chez des patients traités par ZAVEDOS par voie orale et présentant une leucémie aigüe ou une autre pathologie ou traitement antérieur connus pour entraîner des complications gastro-intestinales.

Chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active avec un risque accru de saignement et/ou de perforation, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice risque de l'administration orale de ZAVEDOS.

#### **Fonction hépatique et/ou rénale**

Les insuffisances hépatiques et/ou rénales peuvent affecter le métabolisme de l'idarubicine, les fonctions hépatiques et rénales (taux de bilirubine sérique et de créatinine sérique) doivent donc être évaluées avant et pendant le traitement. Dans un certain nombre d'études cliniques de phase III, le traitement par ZAVEDOS était contre-indiqué lorsque les taux de bilirubine et/ou de créatinine sériques dépassaient 2,0 mg/dL. En l'absence de données de pharmacocinétique, en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale même modérée, l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée.

#### **Syndrome de lyse tumorale**

ZAVEDOS peut induire une hyperuricémie du fait d'une augmentation du catabolisme des purines qui survient lors de la lyse rapide des cellules néoplasiques (syndrome de lyse tumorale) après administration du traitement. Les taux sanguins d'acide urique, de potassium, calcium, phosphates, et créatinine doivent être évalués régulièrement en cours de traitement. L'hydratation, une alcalinisation des urines très prudente et un traitement prophylactique par allopurinol ou par un autre agent hypouricémiant pour prévenir l'hyperuricémie peuvent minimiser les complications potentielles du syndrome de lyse tumorale.

Effets immunosuppresseurs/ susceptibilité accrue aux infections

L'association avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée, elle peut conduire à une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (voir rubriques 4.3 et 4.5). Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant leur efficacité peut être diminuée. Avant d'entreprendre le traitement antileucémique, il est nécessaire de contrôler toute infection systémique par les mesures appropriées.

#### **Reproduction**

Il est conseillé aux hommes traités par idarubicine de conserver leur sperme avant de débiter le traitement en raison d'une possible infertilité et/ou d'effets génotoxiques du sperme causés par l'idarubicine.

Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir d'enfant pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine.

Les femmes en âge de procréer et les hommes traités doivent utiliser une méthode efficace de contraception.

#### **Autres**

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des thrombophlébites et des phénomènes thromboemboliques, incluant des embolies pulmonaires ont été rapportés lors de l'utilisation de ZAVEDOS.



	Ce médicament est déconseillé en association avec la phénytoïne (et, par extrapolation, la fosphénytoïne) (voir rubrique 4.5)
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b>INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES</b>  <del>En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</del></p> <p><b>Associations contre-indiquées</b> (voir rubrique 4.3 Contre-indications)  + <del>Vaccin anti-amarille (fièvre jaune)</del></p> <p>Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.</p> <p><b>Associations déconseillées</b> (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales)  + Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)  Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.  + <del>Vaccins vivants atténués sauf anti-amarille</del>  <del>Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.</del>  <del>Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).</del></p> <p><b>Associations à prendre en compte</b>  + Immunosuppresseurs</p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>  ZAVEDOS, en association avec d'autres chimiothérapies, peut conduire à une toxicité additive et notamment concernant les effets médullaires /hématologiques et les effets gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).  L'utilisation de ZAVEDOS dans des chimiothérapies associant d'autres produits potentiellement cardiotoxiques, de même que l'utilisation concomitante d'autres produits à visée cardiaque (par ex., anticalciques) requièrent une surveillance de la fonction cardiaque tout au long du traitement.  Les modifications de la fonction hépatique ou rénale induites par des traitements concomitants peuvent affecter le métabolisme, la pharmacocinétique, l'efficacité et/ou la toxicité de l'idarubicine (voir rubrique 4.4).  Une myélosuppression additive peut apparaître quand une radiothérapie est réalisée de manière concomitante, ou 2 à 3 semaines avant le traitement par ZAVEDOS.</p> <p><b>INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES</b></p> <p><b>Associations contre-indiquées</b> (voir rubrique 4.3)  + Vaccins vivants atténués (contre fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) et ce pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie  Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.</p> <p><b>Associations déconseillées</b> (voir rubrique 4.4)  + Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)  Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.</p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b>  + Antivitamines K  Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales.  De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.  Contrôle plus fréquent de l'INR.</p> <p><b>Associations à prendre en compte</b></p>

<p>Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif. [...]</p>	<p>+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif. [...]</p>
<p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b> ZAVEDOS est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.</p>	<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b> <b>Grossesse</b> Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'idarubicine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré que l'idarubicine est embryotoxique et tératogène chez le rat mais pas chez le lapin (voir rubrique 5.3). Les femmes traitées ne doivent pas être enceintes durant le traitement par idarubicine et doivent utiliser une méthode efficace de contraception. Si l'idarubicine est utilisée pendant la grossesse, ou si une patiente découvre sa grossesse durant le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débiter le traitement.</p> <p><b>Allaitement</b> Le passage de l'idarubicine dans le lait maternel n'est pas connu. Le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté durant le traitement par idarubicine.</p> <p><b>Fertilité</b> L'idarubicine peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes et/ou une infertilité. Pour ces raisons, les hommes traités par idarubicine ne doivent pas concevoir pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement et doivent conserver leur sperme avant de débiter le traitement.</p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoplasie médullaire importante qui peut être responsable d'infections graves, voire fatales,</li> <li>- Alopécie réversible à l'arrêt du traitement,</li> <li>- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées,</li> <li>- Stomatites, oesophagites,</li> <li>- élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine dans 20 à 30 pour cent des cas,</li> <li>- Rashes cutanés,</li> <li>- Coloration rouge des urines 24 à 48 heures après le traitement,</li> <li>- Très rarement, sévères entérocrites avec perforation.</li> </ul> <p>Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant une anthracycline.</p> <p>Avec les inhibiteurs de la topoisomérase II, il a été rapporté une incidence plus élevée qu'attendue de leucémies secondaires se présentant comme des leucémies de novo LAM2, LAM3, LAM4. De telles formes peuvent présenter une courte période de latence (de 1 à 3 ans). Ces formes, accessibles à un traitement curatif, nécessitent un diagnostic</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b> Les effets indésirables suivants listés par ordre de fréquence ont été rapportés durant l'administration de ZAVEDOS (voir rubrique 4.4) :</p> <p><b>Infections et infestations:</b> Très fréquent : Infection. Peu fréquent : Sepsis/septicémies.</p> <p><b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :</b> Peu fréquent Leucémies secondaires (leucémies myéloïdes aiguës, et syndrome myélodysplasique).</p> <p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique :</b> Très fréquent Anémies, leucopénies, neutropénies, neutropénie fébrile, pancytopénies, thrombocytopénies</p> <p><b>Affections du système immunitaire:</b> Très rare Anaphylaxie.</p>

précoce et un traitement adapté à visée curative (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

Très fréquent Anorexie  
 Peu fréquent Hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale), déshydratation  
 Fréquence indéterminée Hyperphosphorémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphaturie (syndrome de lyse tumorale).

**Affections cardiaques :**

Très fréquent Tachycardie sinusale, tachyarythmies, bradycardie, diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.  
 Peu fréquent Anomalies de l'ECG (dont modifications non spécifiques du segment ST), infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.  
 Très rare Bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, myocardite, péricardite.

**Affections vasculaires :**

Fréquent Phlébite, thrombose veineuse profonde, hémorragies  
 Peu fréquent Choc.  
 Très rare Bouffées de chaleur, embolie pulmonaire.

**Affections gastro-intestinales :**

Très fréquent Nausées, vomissements et diarrhées, mucite/stomatite, douleurs abdominales ou sensations de brûlures.  
 Fréquent Hémorragies du tractus gastro-intestinal.  
 Peu fréquent OEsophagites et colites (incluant des entérocolites sévères/ entérocolites neutropéniques avec perforation).  
 Très rare Erosions/ulcérations.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Très fréquent Alopécie.  
 Fréquent Rash, prurit, réactions cutanées réactivées dans la zone irradiée.  
 Peu fréquent Urticaire, hyperpigmentation cutanée et unguéale.  
 Très rare Erythème acral.

**Affections du rein et des voies urinaires :**

Très fréquent Coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Très fréquent Fièvre.

**Investigations:**

	<p>Très fréquent Diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, anomalies de l'ECG (anomalie de l'onde T).</p> <p>Fréquent Élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine.</p> <p><i>Affection du système nerveux</i></p> <p>Rare hémorragie cérébrales.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>[...]</p> <p>La biodisponibilité absolue de l'idarubicine présente une variabilité importante et est comprise entre <del>46 % et 46 %</del>, celle de l'idarubicinol est plus élevée, de <del>39 à 102 %</del>.</p> <p>[...]</p>	<p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>[...]</p> <p>La biodisponibilité absolue de l'idarubicine présente une variabilité importante et est comprise entre 18 % et 39 % (les valeurs extrêmes observées étant 3 et 77%), celle de l'idarubicinol est plus élevée, de 29 à 58 % (valeurs extrêmes 12-153 %).</p> <p>[...]</p> <p><b>Populations à risque :</b></p> <p><i>Insuffisance hépatique et rénale</i></p> <p>La pharmacocinétique de l'idarubicine chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale n'a pas été complètement étudiée. Il est probable que chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère, le métabolisme de l'idarubicine peut être altéré et conduire à une augmentation des concentrations systémiques d'idarubicine. Le métabolisme de l'idarubicine peut être affecté par une insuffisance rénale. C'est pourquoi l'idarubicine par voie orale n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4) et l'idarubicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave (voir rubrique 4.3).</p>
<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1 Liste des excipients</b></p> <p>Cellulose microcristalline, palmito-stéarate de glycérol.</p> <p>Composition de l'enveloppe de la gélule : Dioxyde de titane, gélatine.</p> <p>Encre noire.</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1. Liste des excipients</b></p> <p>Cellulose microcristalline, palmito-stéarate de glycérol.</p> <p>Composition de l'enveloppe de la gélule: oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, gélatine.</p> <p>Encre noire.</p>