

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS
UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOURS « PHILIPPE MAUPAS »

Année 2008

N° 31

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

et

MEMOIRE
pour le
**DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
Le 20 octobre 2008 à Tours

Par **Chloé BOUSQUET**
Née le 6 avril 1981 à Chambray lès Tours

<p>STABILITÉ DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX INJECTABLES APRÈS RECONSTITUTION ET DILUTION</p>
--

JURY

PRESIDENT :

Madame Marie Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur - Laboratoire de Chimie Organique, UFR
Pharmacie de Tours

DIRECTEUR :

Monsieur Jean François TOURNAMILLE, Praticien Hospitalier – Unité de Biopharmacie Clinique
Oncologique, Bretonneau CHRU de Tours

MEMBRES :

Monsieur William COUET, Professeur – Laboratoire de Toxicologie, UFR Pharmacie de Poitiers

Mademoiselle Caroline DARTIGEAS, Praticien Hospitalier – Service d'Hématologie et de Thérapie
Cellulaire, Bretonneau CHRU de Tours

Madame Hélène BLASCO-RESPAUD, Assistante Hospitalo-Universitaire – Service de Biochimie,
Bretonneau CHRU de Tours

ABREVIATIONS

°C :	degré Celsius
µm :	micromètre
5-FU :	5-fluorouracile
ADN :	acide desoxyribonucléique
AL :	à l'abri de la lumière
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN :	acide ribonucléique
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AUC :	Area Under Curve
Bq :	béquerel
CD :	Cluster of Differentiation
CHOP :	protocole de chimiothérapie comprenant cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone
CI :	contre-indiqué
Cnhim :	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CPG :	chromatographie en phase gazeuse
CSH :	cellules souches hématopoïétiques
DEHP :	di-2-ethylhexyl phtalates
Dif :	diffuseur
EPPI :	eau pour préparations injectables
EDTA :	acide ethylene-diamine-tétracétique
EGF :	Epidermal Growth Factor
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
EVA :	ethylvinylacétate
Extempo :	extemporané
FDA :	Food and Drug Administration
G :	solution de glucose
h :	heure
HCl :	acide chlorhydrique
HER 2 :	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HPLC :	chromatographie liquide haute performance
Ig :	immunoglobuline
IM :	intramusculaire
INCa :	Institut National du Cancer
IV :	intraveineux
j :	jour
kg :	kilogramme
LCR :	liquide céphalo rachidien
LDPE :	low density polyethylene
Lum :	exposé à la lumière
mg :	milligramme
min :	minute
mL :	millilitre
mTOR :	mammalian Target of Rapamycin
N- :	sans atteinte ganglionnaire
N+ :	avec atteinte ganglionnaire

NaCl :	solution de chlorure de sodium
NaOH :	hydroxyde de sodium
ORL :	oto-rhino-laryngé
PE :	polyéthylène
POF :	polyoléfine
PP :	polypropylène
PTT :	protocole thérapeutique temporaire
PVC :	polychlorure de vinyle
qsp :	quantité suffisante pour
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RL :	solution de Ringer lactate
SAA :	spectrophotométrie d'absorption atomique
Sem :	semaine
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
SC :	sous-cutané
T :	température
TA :	température ambiante
Topo :	topo-isomérase
UBCO :	Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique
UI :	Unité Internationale
V :	verre
v/v :	volume dans volume
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	1
SOMMAIRE.....	3
INTRODUCTION.....	5
Définitions.....	6
Facteurs influençant la stabilité :	7
A. Composition de la spécialité.....	7
B. Forme chimique du principe actif.....	7
C. Solvants de dilution.....	7
D. Concentration finale.....	7
E. Conditions de conservation.....	7
F. Contenant final.....	8
G. Incompatibilités.....	10
Objectif de ce travail.....	10
MATERIELS ET METHODES	11
Principes de base :	11
MONOGRAPHIES.....	13
I. <i>Action directe avec l'ADN</i>	13
Agents alkylants.....	13
Moutardes à l'azote.....	13
A. Chlorméthine ou Méchloréthamine Caryolysine®.....	13
B. Cyclophosphamide Endoxan®.....	17
C. Ifosfamide Holoxan®.....	21
D. Melphalan Alkeran®.....	25
Nitrosourées.....	29
A. Carmustine Bicnu®.....	29
B. Fotemustine Muphoran®.....	34
C. Streptozocine Zanosar®.....	38
Organoplatines.....	41
A. Cisplatine Cisplatyl®.....	41
B. Carboplatine Paraplatine®.....	46
C. Oxaliplatine Eloxatine®.....	51
Ethylène-imines.....	54
A. Thiotépa Genopharm®.....	54
Triazènes.....	58
A. Dacarbazine Deticène®.....	58
Esters sulfoniques.....	61
B. Busulfan Busilvex®.....	61
C. Mitomycine C Amétycine®.....	63
Agents intercalants.....	67
Anthracyclines.....	67
A. Doxorubicine ou Adriamycine Adriblastine®.....	67
B. Doxorubicine liposomale pégylée Caelyx®.....	73
C. Dispersion liposomale de doxorubicine Myocet®.....	75
D. Daunorubicine Cerubidine®.....	78
E. Daunorubicine liposomale Daunoxome®.....	82
F. Epirubicine Farmorubicine®.....	84
G. Pirarubicine Theprubicine®.....	89
H. Idarubicine Zavedos®.....	92
Anthracènediones.....	95
A. Mitoxantrone Novantrone®.....	95
B. Amsacrine Amsalyo®.....	99
C. Dactinomycine Cosmegen®.....	101
Agents scindants.....	104
D. Bléomycine Bleomycine Bellon®.....	104
II. <i>Action indirecte avec l'ADN</i>	107
Antimétabolites.....	107

Antifoliques.....	107
A. Méthotrexate Ledertrexate®.....	107
B. Raltitrexed Tomudex®.....	114
C. Pemetrexed Alimta®.....	116
Antipuriques.....	119
A. Fludarabine Fludara®.....	119
B. Cladribine Leustatine®.....	123
C. Cladribine Litak®.....	126
D. Clofarabine Evoltra®.....	127
E. Pentostatine Nipent®.....	129
F. Nélarabine Atriance®.....	132
Antypyrimidines.....	134
A. Cytarabine Aracytine®.....	134
B. Cytarabine Dépocyte®.....	139
C. 5 Fluorouracile.....	141
D. Gemcitabine Gemzar®.....	150
Hypométhylants.....	154
E. Azacitidine Vidaza®.....	154
F. Décitabine Dacogen®.....	157
Inhibiteurs des topo-isomérase.....	159
Topo-I- Dérivés de la camptothécine.....	159
A. Irinotecan Campto®.....	159
B. Topotecan Hycamtin®.....	163
Topo-II- Epipodophyllotoxines.....	167
A. Etoposide Vepeside®.....	167
B. Phosphate d'étoposide Etopophos®.....	173
Agents du fuseau.....	176
Poisons du fuseau Vinca alcaloïdes = alcaloïdes de la pervenche et dérivés.....	176
A. Vindésine Eldisine®.....	176
B. Vinorelbine Navelbine®.....	179
C. Vincristine Oncovin®.....	183
D. Vinblastine Velbe®.....	187
Stabilisants du fuseau Taxanes.....	190
A. Docetaxel Taxotère®.....	190
B. Paclitaxel Taxol®, Paxene®.....	195
III. Thérapies ciblées.....	202
Anticorps monoclonaux.....	202
A. Trastuzumab Herceptin®.....	202
B. Alemtuzumab Mabcampath®.....	205
C. Rituximab Mabthera®.....	207
D. Bevacizumab Avastin®.....	209
E. Cetuximab Erbitux®.....	212
F. Panitumumab Vectibix®.....	215
G. Gemtuzumab ozogamicine Mylotarg®.....	218
H. Ibritumomab Tiuxetan Zevalin®.....	220
IV. Divers.....	222
Inhibiteurs du proteasome.....	222
A. Bortezomib Velcade®.....	222
Autres.....	225
B. Denileukin diftitox Ontak®.....	225
C. Porfimère sodique Photofrin® Photobarr®.....	227
D. Temsirolimus Torisel®.....	229
E. Trabectedine Yondelis®.....	232
V. Inhibiteurs synthèse protéique.....	235
A. Asparaginase Kidrolase®.....	235
B. Asparaginase Erwinase®.....	238
C. Pegaspargase Oncaspar®.....	240
D. Mitoguazone Methyl gag®.....	241
E. Trioxyde d'arsenic Trisenox®.....	244
CONCLUSION.....	246
BIBLIOGRAPHIE.....	248

INTRODUCTION

La réalisation de préparations injectables de médicaments anticancéreux nécessite de disposer de données de stabilité permettant de garantir la qualité des médicaments préparés. De nombreux paramètres influencent la stabilité du produit intermédiaire ou final : la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution ou de reconstitution, la concentration finale du principe actif modifié, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière), les matériaux en contact avec les solutions [58].

La plupart du temps, les laboratoires pharmaceutiques donnent des durées de stabilité minimales afin d'éviter tout risque de contamination bactériologique. Les données de stabilité physico-chimiques sont néanmoins nécessaires au pharmacien car la préparation aseptique permet de ne pas tenir compte des problèmes microbiologiques. Les médicaments natifs ou modifiés subissent des contraintes de fabrication, livraison et administration. Il est nécessaire par exemple de connaître les informations de stabilité pour permettre les administrations la nuit et le week-end ; le comportement des préparations finales au cours de leur stockage, de leur livraison dans le service de soins ou à domicile ; les durées de perfusion sur de longues durées. Ainsi, l'utilisateur informé optera pour des conditions de conservation optimales, à défaut, des conditions satisfaisantes pour l'utilisation en toute sécurité des préparations. S'agissant de produits très onéreux (jusqu'à 8 000 € la préparation), l'utilisation de reliquats de flacon ou réutilisation de préparations non administrées génèrent une économie non négligeable (environ 6% du budget anticancéreux du CHRU de Tours selon une estimation interne). Des péremptions longues permettent également d'offrir une souplesse d'utilisation dans le temps en cas notamment de retard au moment de l'administration. Il est également utile d'avoir les données concernant des situations moins classiques : fortes concentrations en pédiatrie pour limiter les volumes injectés, température corporelle pour les administrations avec diffuseurs portables, solvants peu courants, conditions de conservation non respectées [124].

L'ensemble des données présentées dans ce travail concernent uniquement la stabilité physico-chimique lorsque les préparations sont réalisées en conditions d'asepsie stricte et conditionnées de manière étanche jusqu'à l'administration (Isolateur).

Le choix de l'utilisation d'une stabilité d'un médicament préparé prêt à l'administration représente une des contraintes majeures associée à la prise en charge thérapeutique et reste sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

Définitions

La stabilité physico-chimique peut être définie comme le temps pendant lequel le principe actif natif ou modifié conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif. La dégradation chimique du principe actif résulte généralement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse. La dégradation physique résulte de phénomènes de précipitation, complexation ou adsorption pouvant être corrélés à des incompatibilités de solvant, pH ou contenant [58].

La compatibilité physique relève d'un examen visuel pour détecter un éventuel précipité, un changement de couleur, une formation de gaz ; la turbidité est également évaluée ainsi que la taille des particules, un comptage particulaire complète l'examen [122].

La stabilité chimique est déterminée uniquement avec une méthode séparative telle que l'HPLC, l'évolution du pH et de l'osmolarité. Les méthodes non séparatives telles que la spectrophotométrie d'absorption moléculaire sont plus rapides et simples mais ne différencient pas toujours les produits de dégradation de la molécule initiale. Elles détectent néanmoins le pourcentage de dégradation du principe actif. De nouvelles approches pour étudier la stabilité commencent à apparaître telles que l'évaluation de la mort cellulaire induite par l'agent anticancéreux ou l'activité biologique des anticorps monoclonaux.

Concernant les anticorps monoclonaux, les méthodes pour évaluer la stabilité peuvent reposer sur la biochimie, l'immunochimie, l'évaluation de l'activité biologique en plus de la stabilité chimique [122]. La dégradation des protéines en solution est due à plusieurs mécanismes tels que la protéolyse, la désamidification et la polymérisation qui peuvent conduire à une diminution de l'activité et à une augmentation du risque immunogène. Pour prévenir de tels phénomènes, les anticorps monoclonaux se conservent au réfrigérateur, en solution à pH neutre. Il est conseillé de ne pas les agiter vigoureusement et de ne pas trop les diluer pour éviter la formation d'agrégats, le polysorbate est souvent utilisé comme excipient pour éviter cette polymérisation [34].

L'objectif en matière de stabilité physico-chimique est de pouvoir garantir la stabilité de chaque médicament de la réception de la spécialité à la fin de l'administration. Cette stabilité est multiparamétrique :

Facteurs influençant la stabilité :

A. Composition de la spécialité

Un même principe actif formulé avec des excipients différents peut présenter des durées de stabilité différentes (ex changement de formule du 5FU). L'extrapolation d'une donnée de stabilité d'un principe actif d'une spécialité à une autre n'est donc possible que si la formulation est strictement identique. De plus la mise en forme galénique du principe actif peut influencer sa stabilité.

B. Forme chimique du principe actif

A titre d'exemple l'étoposide se comporte très différemment du phosphate d'étoposide. L'étoposide est très peu soluble dans l'eau, sa formulation contient un solvant non aqueux, alors que le phosphate d'étoposide est soluble en phase aqueuse ce qui permet une meilleure stabilité. Il n'est donc pas possible d'extrapoler une donnée de stabilité de différentes formes chimiques du même principe actif.

C. Solvants de dilution

En pratique courante les solvants utilisés sont le chlorure de sodium 0,9% ou le glucose 5%, plus rarement le Ringer lactate. Ces solvants peuvent interagir soit par interaction directe soit par effet pH. Les solutions de glucose 5% ont un pH acide alors que les solutions de chlorure de sodium 0,9% sont neutres. Le Ringer lactate, dont le pH est compris entre 5 et 7, est composé de chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté et lactate de sodium.

D. Concentration finale

La concentration finale est évidemment variable puisque dépendante du protocole et du patient. Pour garantir la stabilité du produit fini, il est nécessaire de placer le principe actif à une concentration identique ou la plus proche d'une concentration pour laquelle la donnée de stabilité est connue.

E. Conditions de conservation

1. Température

Si classiquement, la conservation au froid permet d'améliorer la durée de stabilité du produit fini, certains principes actifs voient leur stabilité compromise au froid, c'est le cas du 5FU qui précipite au réfrigérateur.

Certains auteurs préconisent la congélation, attention toutefois aux conditions de congélation/décongélation qui doivent être maîtrisées pour éviter la dégradation lors du processus (four micro ondes).

2. Exposition à la lumière

L'exposition à la lumière est également à prendre en compte pour les principes actifs photosensibles (comme la dacarbazine). La photodégradation des molécules photosensibles dépend à la fois de la longueur d'onde de la radiation lumineuse et de son intensité. La lumière solaire est la plus agressive et la lumière fluorescente la moins agressive [68]. Cette notion d'exposition doit être corrélée au temps d'administration et au temps d'exposition. En effet, dans tous les cas, une substance photosensible doit bénéficier de conditions de stockage à l'abri de la lumière. Cependant, si l'administration est courte, il est inutile d'utiliser des matériels d'administration opaques.

F. Contenant final

Les matériaux utilisés pour la fabrication des contenants des médicaments (poches, perfuseurs, diffuseurs...) peuvent être à l'origine d'interactions avec les solutions mises à leur contact. Différents matériaux plastiques peuvent interagir avec la solution du principe actif.

Deux types de phénomènes doivent être considérés [122] :

- les interactions dans le sens contenu-contenant qui consistent en la fixation plus ou moins importante des principes actifs sur les matériaux (adsorption, absorption et perméation), résultant en une diminution de la dose injectée.

- les interactions dans le sens contenant-contenu qui consistent en une migration d'un constituant du matériau dans la solution médicamenteuse. Ce phénomène, beaucoup plus grave, se produit par exemple avec des solvants non aqueux qui en présence de PVC entraînent le relargage dans la solution de plastifiants, les DEHP hépatotoxiques.

Ces différents éléments indiquent qu'il n'est pas possible d'extrapoler les données de stabilité d'un contenant à l'autre.

1. Verre

Le verre est un solide non cristallin, constitué d'un mélange d'oxydes, ses avantages sont l'inertie chimique, la transparence, l'imperméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau. Les inconvénients du verre sont qu'il est lourd, fragile, encombrant, difficile à manipuler. Toutes ces raisons ont conduit à utiliser de plus en plus les matériaux plastiques en remplacement du verre.

2. PE

Le PE est translucide, inerte, facile à manier. Il existe différents polyéthylènes classés en fonction de leur densité. On distingue 2 familles : le PE basse densité plus souple (exemple : poche Ecoflac[®]) et le PE haute densité plus rigide. Ses avantages sont une basse perméabilité à la vapeur d'eau, une absence de relargage de plastifiants dans la solution, une grande inertie chimique (adsorption, absorption et perméation réduites), un poids faible et une élimination sans risque pour l'environnement.

3. PP

Le PP est un polymère résistant qui n'absorbe pas l'eau et qui possède les mêmes avantages que le PE (exemple : poche Freeflex[®]).

4. EVA

L'EVA est un matériau perméable à l'évaporation ce qui peut poser problème à température corporelle ; l'évaporation d'eau se traduit par une augmentation de la concentration pouvant masquer une perte non négligeable en principe actif lors d'étude de stabilité.

5. PVC

Le PVC est un matériau dit « amorphe », dont les longues chaînes en désordre permettent aux molécules de médicaments de s'inclure progressivement dans le matériau polymérique. De plus, le principal inconvénient du PVC est de contenir du DEHP comme plastifiant qui peut être relargué en présence de solvants non aqueux.

6. POF

Les polyoléfines sont une famille de matières plastiques regroupant entre autres le PE et le PP (exemples : poches Clearflex[®], Viaflo[®]).

7. Élastomère

Les élastomères sont des matériaux très élastiques et très utilisés dans la composition des diffuseurs portables où cette propriété va permettre une régulation du débit.

G. Incompatibilités

1. Filtration

Les contenants des filtres (ester de cellulose, nylon) peuvent provoquer des interactions avec certaines molécules comme la vincristine qui est adsorbée sur une membrane de cellulose.

2. Aluminium

L'aluminium contenu dans certaines aiguilles est incompatible avec certaines molécules (comme les sels de platine).

Objectif de ce travail

De grandes difficultés persistent pour connaître les stabilités des médicaments anticancéreux en solution tant la surabondance d'informations de qualités très diverse existe. Nous avons ainsi voulu élaborer un outil de travail pour les unités centralisées regroupant l'ensemble des données disponibles et les présentant de manière schématique pour une lecture rapide.

MATERIELS ET METHODES

Une recherche des données de la littérature a été effectuée sur Pubmed pour 61 molécules (cytotoxiques et anticorps monoclonaux) correspondant à 122 médicaments dont 50 génériques. De plus, les résultats issus des fournisseurs, des bases de données et des articles de référence ont été analysés et compilés. Nous nous sommes intéressés uniquement à la stabilité des spécialités, des solutions reconstituées et diluées des molécules seules et non en mélange avec d'autres médicaments.

Les principaux fournisseurs de médicaments anticancéreux ont été contactés par courrier en décembre 2007 pour disposer de données complémentaires spécifiques à leurs produits. De nombreux laboratoires ont répondu et nous ont envoyé des articles relatifs à leurs spécialités, n'ayant toutefois pas toujours de rapport avec la stabilité.

Les ouvrages suivants ont été analysés systématiquement le CD-Rom Stabilis 3 [123], le Handbook [115], les dossiers du Cnhim [1], « Médicaments anticancéreux » de M.C. Husson [68]. Le CD-Rom de Hecq [64] nous a apporté des données supplémentaires, cependant cet ouvrage répertorie des études qui utilisent des méthodes de dosage critiquables. En effet nous n'avons retenu que les études de stabilité utilisant une méthode de dosage des concentrations reconnues telles que l'HPLC, la CPG, la SAA [1].

Une base de données citée comme référence signifie que nous n'avons pas eu accès à l'article source. Dans le cas contraire c'est l'étude qui est citée même si elle figure dans les bases de données. Les différents éléments influençant la stabilité ont été répertoriés dès qu'ils étaient précisés dans les données sources.

Les données concernant les génériques sont regroupées sous forme de tableaux, la source de ces résultats étant citée entre parenthèses.

La stabilité est définie selon les auteurs pour une variation de la concentration initiale inférieure à 5 ou 10%. Nous avons gardé le seuil de stabilité de 10% préconisée par Trissel [115] sous réserve qu'il n'y ait pas de produits de dégradations toxiques.

Une petite introduction précède les données de stabilité pour chaque médicament, nous précisons que les indications et posologies se limitent à celles de l'AMM ou des PTT. L'unité m² correspondra tout au long de ce travail à la surface corporelle du patient.

Principes de base :

La plupart des fournisseurs donnent une durée de stabilité des solutions reconstituées restreinte pour limiter les risques de contamination bactériologique.

Pour les spécialités suivantes, le fournisseur préconise une utilisation de la solution reconstituée dans les 24 heures après conservation au réfrigérateur : Alimta[®], Amétycine[®], Bléomycine[®], Cérubidine[®], Déticène[®], Endoxan[®], Fludara[®], Gemzar[®], Holoxan[®], Hycamtin[®], Kidrolase[®], Méthyl gag[®], Photofrin[®], Torisel[®], Velbe[®], Yondelis[®]. Ces données ne seront donc pas répétées dans chaque monographie puisqu'il ne s'agit pas de stabilité physico-chimique.

Les spécialités sous forme de solutions à diluer sont stables de nombreuses années dans leur emballage d'origine. Nous considérerons qu'après une ponction aseptique dans le flacon, la solution reste stable au moins 28 jours dans les mêmes conditions de conservation que la spécialité. Cette durée, arbitraire, permet l'utilisation de l'ensemble de la solution considérant que les phénomènes éventuels d'oxydation dans cette période sont négligeables même si la spécialité est conditionnée sous azote (quantités d'air pénétrant dans les flacons minimales).

Nous nous sommes limités aux études utilisant les solvants les plus usuellement utilisés en France (G5%, NaCl 0,9% ou 3%, EPPI, Ringer lactate) et concernant les spécialités françaises ou comportant les mêmes excipients.

Les données de stabilité d'une spécialité peuvent s'appliquer à ses médicaments génériques dans la mesure où les compositions sont exactement les mêmes.

Des schémas synthétisant l'ensemble des données sont proposés pour les spécialités, solutions reconstituées et diluées.

Le code couleur utilisé est le suivant :

- Solvants

EPPI	NaCl 0,9%	G5%	Ringer lactate
EPPI + conservateur	NaCl 3%		

- Exposition à la lumière

Lumière
Abri lumière

- Contenant

Élastomère

Deux couleurs peuvent figurer dans la même case, pour indiquer par exemple que les données sont les mêmes dans le G5% que dans le NaCl 0,9% (1^{er} exemple), ou au contraire pour signaler les différences de stabilité selon le solvant (2^{ème} exemple).

48 heures

48 h / 24 h

MONOGRAPHIES

I. Action directe avec l'ADN

Agents alkylants

Les agents alkylants sont historiquement les premières molécules utilisées ; tous les composés de cette famille possèdent en commun un mécanisme d'action principal : la production lente d'un radical électrophile très réactif avec des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote de l'ADN. Il peut en résulter des substitutions par alkylation des bases et /ou des groupements phosphates, des liaisons anormales inter ou intracaténaïres, des ruptures de brins d'ADN.

Moutardes à l'azote

A. Chlorméthine ou Méchloréthamine Caryolysine®

DCI	Chlorméthine = Méchloréthamine
Nom déposé	Caryolysine®
Laboratoires	Génopharm

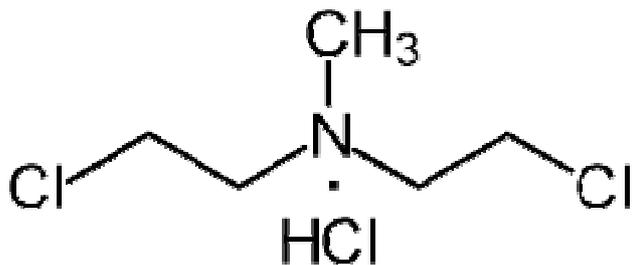


Figure 1 : Formule développée de la chlorméthine

1. Généralités

Caryolysine® est indiqué par voie générale dans le traitement de la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie. Utilisée en application cutanée, cette spécialité est indiquée dans le traitement du lymphome cutané T épidermotrope ainsi que dans le traitement local du psoriasis chez l'adulte.

La dose habituelle est de 6 mg/m² par injection, 2 fois par mois à une semaine d'intervalle. Le produit doit être injecté de préférence à l'aide d'un perfuseur à débit rapide.

Caryolysine® est composé d'une solution à diluer de chlorhydrate de chlorméthine à 10 mg/mL (2 mL) et d'un solvant (10 mL) pour solution injectable ou solution cutanée. Le solvant est du NaCl 0,9%. L'excipient de la solution est le triéthylène glycol rectifié.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Compatibilités

En raison de la nature du solvant (triéthylène glycol, non aqueux), le temps de contact avec une seringue en plastique doit être le plus court possible, de plus il existe un **risque d'adsorption sur les poches en PVC** [1].

L'équipe de Benaji [21] a étudié le relargage de DEHP lorsque la chlorméthine est diluée dans une poche de PVC ; la compatibilité a été testée pendant 96 heures à température ambiante après dilution « aux concentrations utilisées en clinique » dans du NaCl 0,9% ou G5% sans que des quantités significatives de DEHP soient détectées. Cette étude ne permet pas de conclure quant à la stabilité de la chlorméthine pendant cette période mais se veut rassurante vis-à-vis de l'utilisation du PVC.

On préférera néanmoins l'utilisation de contenants en verre [68].

b) Conservation de la spécialité

L'ampoule de solution à diluer se conserve 3 ans à température ambiante [6]. Dans le Handbook [115] et Stabilis [123], les données sont relatives à une spécialité différente ne contenant pas les mêmes excipients, les résultats ne sont donc pas extrapolables.

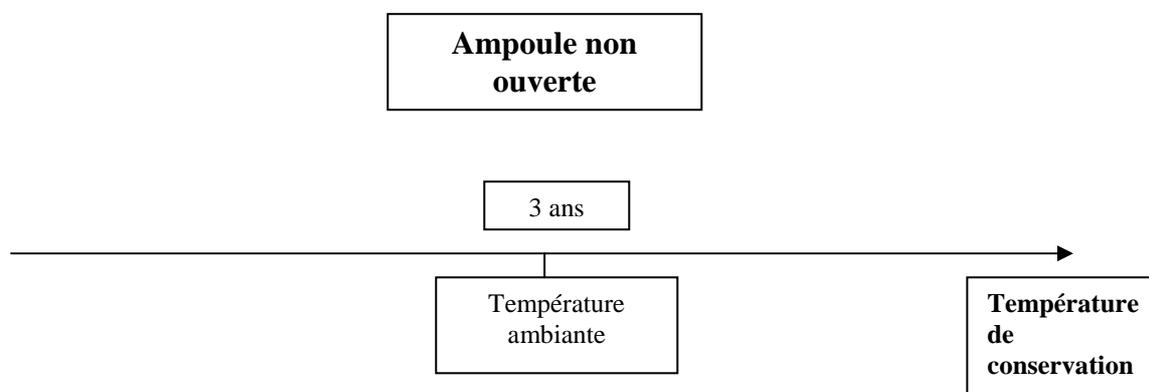


Figure 2 : Synthèse des données de stabilité des ampoules de Caryolysine®

c) Conservation de la solution reconstituée

Les modalités de reconstitution sont différentes selon la voie d'administration : pour la voie IV, la solution à diluer doit être mélangée avec 8 mL de NaCl 0,9% (la concentration obtenue est de 1 mg/mL) ; pour l'application cutanée, la solution à diluer doit être mélangée avec 10 mL de NaCl 0,9% et 40 mL d'EPPI ou 50 mL d'EPPI. Les solutions doivent être utilisées extemporanément [6].

Le dossier technique envoyé par le fournisseur confirme l'utilisation extemporanée suite à la reconstitution et n'apporte pas de précision pour la dilution.

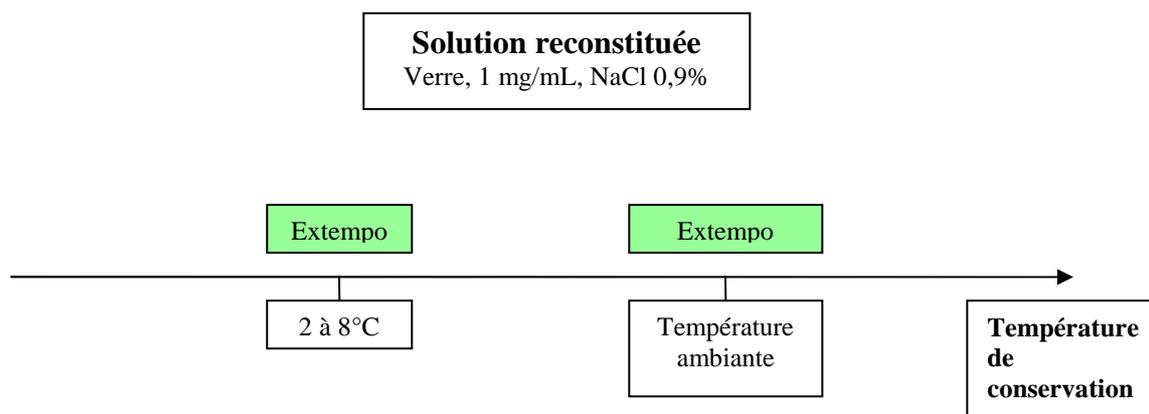


Figure 3 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Caryolysine[®]

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

Les produits de dégradation de la chlorméthine sont plus toxiques que la chlorméthine elle-même [68].

Après dilution dans du G5% ou du NaCl 0,9% à des concentrations de **0,02 ou 0,1 mg/mL**, dans un contenant en verre, les solutions doivent être utilisées extemporanément à lumière et température ambiante [1, 68]. Hecq [64] confirme le conseil d'utiliser toute solution de chlorméthine de façon extemporanée.

Les dossiers du Chnim [1] apportent une autre donnée, contradictoire avec les précédentes, qui n'est pas confirmée dans d'autres publications ; la solution diluée serait stable une heure à température ambiante ou 24 heures au réfrigérateur, cette stabilité est donc à considérer avec prudence, d'autant que la source n'est pas citée.

En 1980, Taylor [10] a étudié la stabilité et l'efficacité de préparations de chlorméthine à **0,002 mg/mL** au réfrigérateur ou à température ambiante. L'auteur conclue au maintien de l'efficacité de la solution après 8 mois au réfrigérateur ; toutefois les méthodes utilisées sont critiquables (évaluation de l'efficacité par méthode colorimétrique) et donc non exploitables.

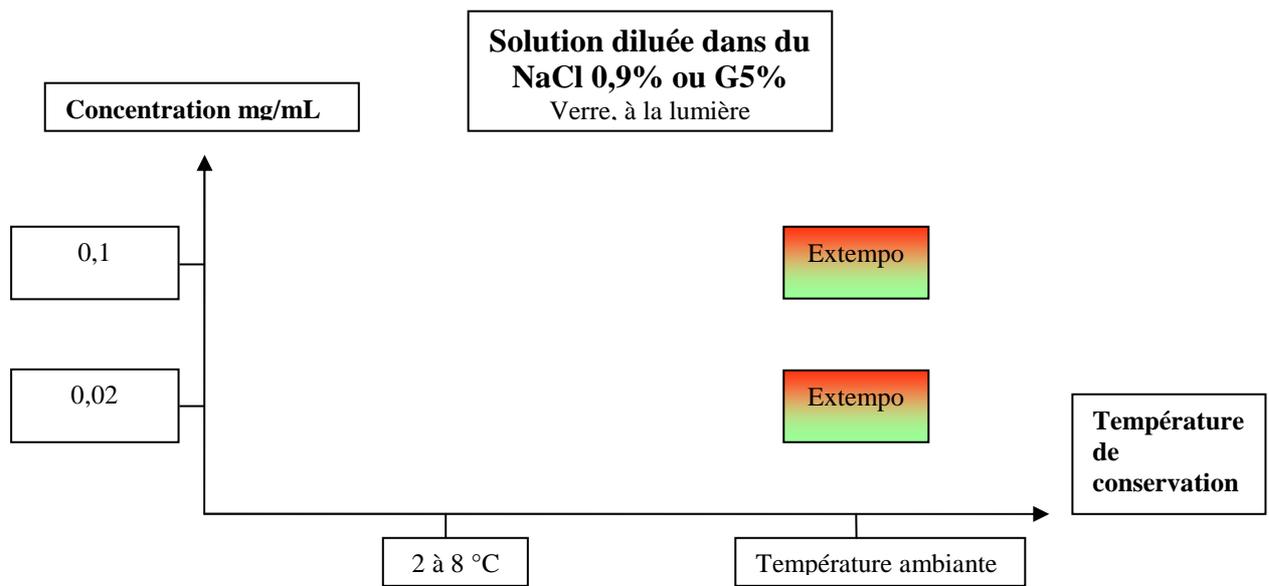


Figure 4 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Caryolysine[®]

B. Cyclophosphamide Endoxan®

DCI	Cyclophosphamide
Nom déposé	Endoxan®
Laboratoires	Baxter

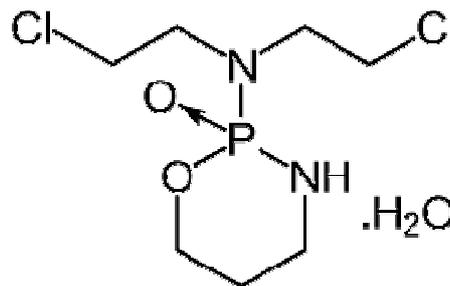


Figure 5 : Formule développée du cyclophosphamide

1. Généralités

Le cyclophosphamide est utilisé dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires, le traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes. A forte dose, il est indiqué dans le conditionnement des allo et autogreffes médullaires. Endoxan® est également utilisé dans le traitement de pathologies non cancéreuses telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux pour ses propriétés immunosuppressives.

Les doses moyennes sont comprises entre 150 et 1 200 mg/m² chez l'enfant et entre 500 et 4 000 mg/m² chez l'adulte, toutes les 3 à 4 semaines administrées sur 1 à 3 jours à chaque cycle ou en 2 injections à 7 jours d'intervalle. La voie d'administration habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures) ; la perfusion sur 24 heures et la voie intramusculaire sont également possibles.

Endoxan® se présente sous forme de poudre pour solution injectable à 500 et 1 000 mg, l'excipient est le chlorure de sodium. Le remplissage du flacon se fait en atmosphère protégée sous azote (données du fournisseur).

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Une **température trop élevée peut entraîner une liquéfaction du principe actif**, dans le dossier pharmacien du fournisseur il est conseillé de ne pas utiliser les flacons pour injection dont le contenu est altéré.

La dégradation chimique de la solution reconstituée atteint approximativement 1,5% en 8 heures à une température de 24 à 27°C et en 6 jours à une température de 5°C.

Le cyclophosphamide résiste à la congélation, mais le réchauffement par micro-ondes peut entraîner une précipitation pour les solutions de concentrations supérieures à 8 mg/mL [115].

A **4 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, la stabilité a été démontrée pendant 4 jours à 25°C ou 28 jours au réfrigérateur dans un contenant en PP [123]. Les mêmes conclusions ont été décrites dans du PVC ; cette solution peut également être congelée à -20°C pendant plus de 19 semaines [115].

A **1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% les solutions diluées sont stables 7 jours à 4°C à l'abri de la lumière dans un contenant en verre ou PVC. A température ambiante, 10 % de perte sont observés après 7 jours et jusqu'à 50% à 37°C durant la même période [16].

Des solutions diluées à **0,1 et 3 mg/mL** sont stables au moins 8 heures à température ambiante (24 à 27°C) et 6 jours au réfrigérateur (1,5% de décomposition) lorsque le solvant utilisé est du G5% ou du G5% mélangé à du NaCl 0,9% [115].

La température de conservation n'est pas toujours précisée dans les études, cependant on sait que la dégradation est liée à la température, il est donc prudent de **conserver les solutions reconstituées ou diluées au réfrigérateur.**

- pH

Le cyclophosphamide est dégradé en solution aqueuse par une hydrolyse spontanée ; celle-ci survient particulièrement pour des pH inférieurs à 2 ou supérieurs à 10 [86, 115].

- Compatibilités

Aluminium

Une incompatibilité avec l'aluminium a été mise en évidence, une aiguille contenant de l'aluminium plantée dans un flacon de solution reconstituée provoque la formation d'un gaz et l'apparition d'une coloration noire après quelques jours à température ambiante à l'abri de la lumière [115].

Elastomère

A **4,5 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, les solutions diluées sont stables 7 jours à 4 ou 25°C dans un diffuseur élastomérique [115, 123]. De **2 à 20 mg/mL**, elles sont stables 48 jours au réfrigérateur et 2 jours à température ambiante dans un autre type de diffuseur élastomérique (Infusor®) [115].

PVC

Etudié par spectrophotométrie de masse, le cyclophosphamide dilué dans du G5% à **6,66 mg/mL** est stable 24 heures (étude menée sur 24 heures) conservé à température et

lumière ambiantes dans une poche en PVC [25, 68, 115]. Dans le NaCl 0,9% à **8 mg/mL**, le cyclophosphamide peut être conservé 6 jours à température ambiante [68, 125].

Dilué à **10 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5%, le cyclophosphamide est stable 30 jours au réfrigérateur [123].

b) Conservation de la spécialité

Le flacon non ouvert se conserve 3 ans à une température ambiante inférieure à 25°C [6].

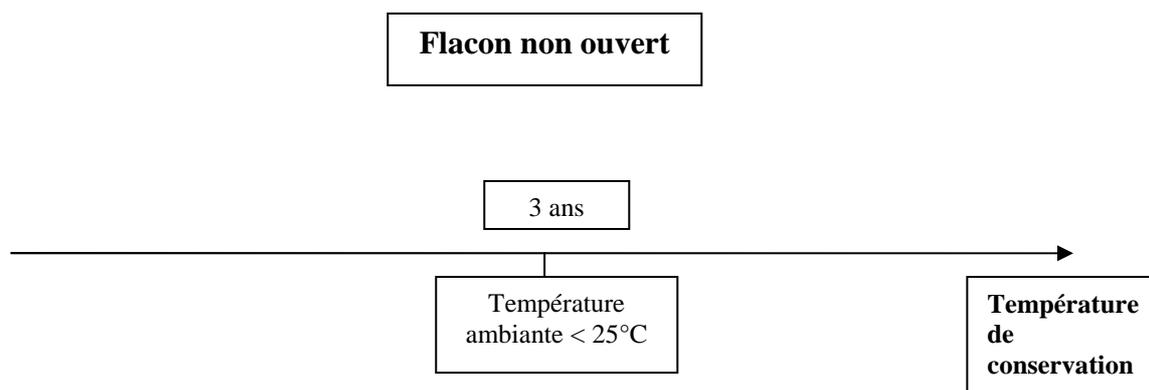


Figure 6 : Synthèse des données de stabilité de flacons d'Endoxan®

c) Conservation de la solution reconstituée à 20 mg/mL

Le lyophilisat se reconstitue avec du NaCl 0,9% de manière à obtenir une solution à 20 mg/mL, soit 50 mL pour le flacon de 1 000 mg ou 25 mL pour celui de 500 mg. L'EPPI, le G5% et le Ringer lactate peuvent être également utilisés lors de la reconstitution. La solution reconstituée ne doit pas être conservée plus de 48 heures (température ?) et ne doit pas dépasser une concentration de 2% [6].

Après reconstitution dans l'EPPI, dans le flacon verre d'origine ou dans un contenant en PVC la solution est stable 7 jours à 4°C à l'abri de la lumière [16]. Cette solution est stable 14 jours au réfrigérateur ou 4 jours à température ambiante dans le flacon verre [123]. Une autre étude conclue à une stabilité de 4 semaines à 4 ou -20°C [115].

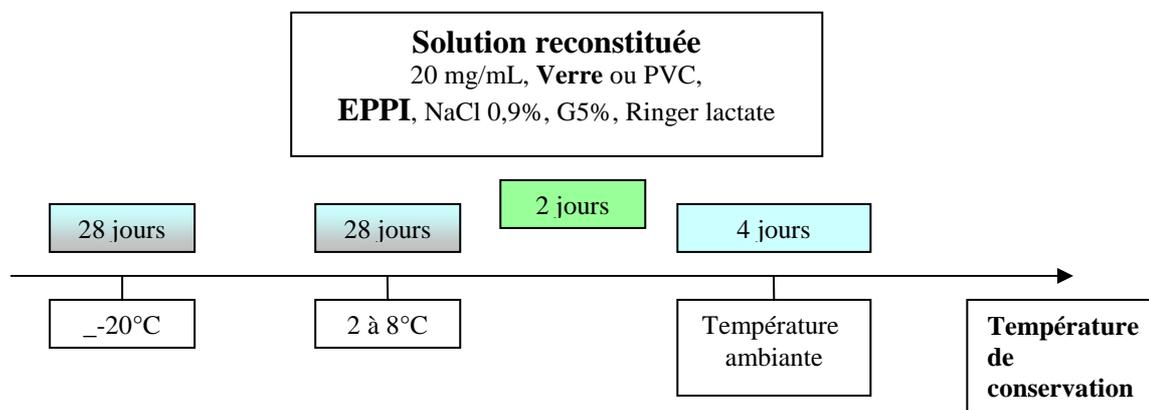


Figure 7 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Endoxan®

d) Conservation de la solution diluée selon les concentrations

La solution peut être diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5%, la stabilité est alors de 48 heures [6].

A **0,4 mg/mL** dans du NaCl 0,9% et dans un contenant en verre les solutions sont stables 14 jours au réfrigérateur et 6 jours à température ambiante (l'exposition à la lumière n'est pas précisée) [115, 123].

Endoxan[®] dilué à **0,24 et 6,4 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% a été étudié pendant 7 jours par HPLC. Dans un contenant en PE ou en verre ces solutions sont stables 7 jours à température ambiante (22-24°C) à l'abri de la lumière, on observe tout de même une décroissance progressive de la concentration, plus rapide pour la solution à 6,4 mg/mL [86]. Ces résultats sont confirmés par les fournisseurs de poche Ecoflac[®] [123].

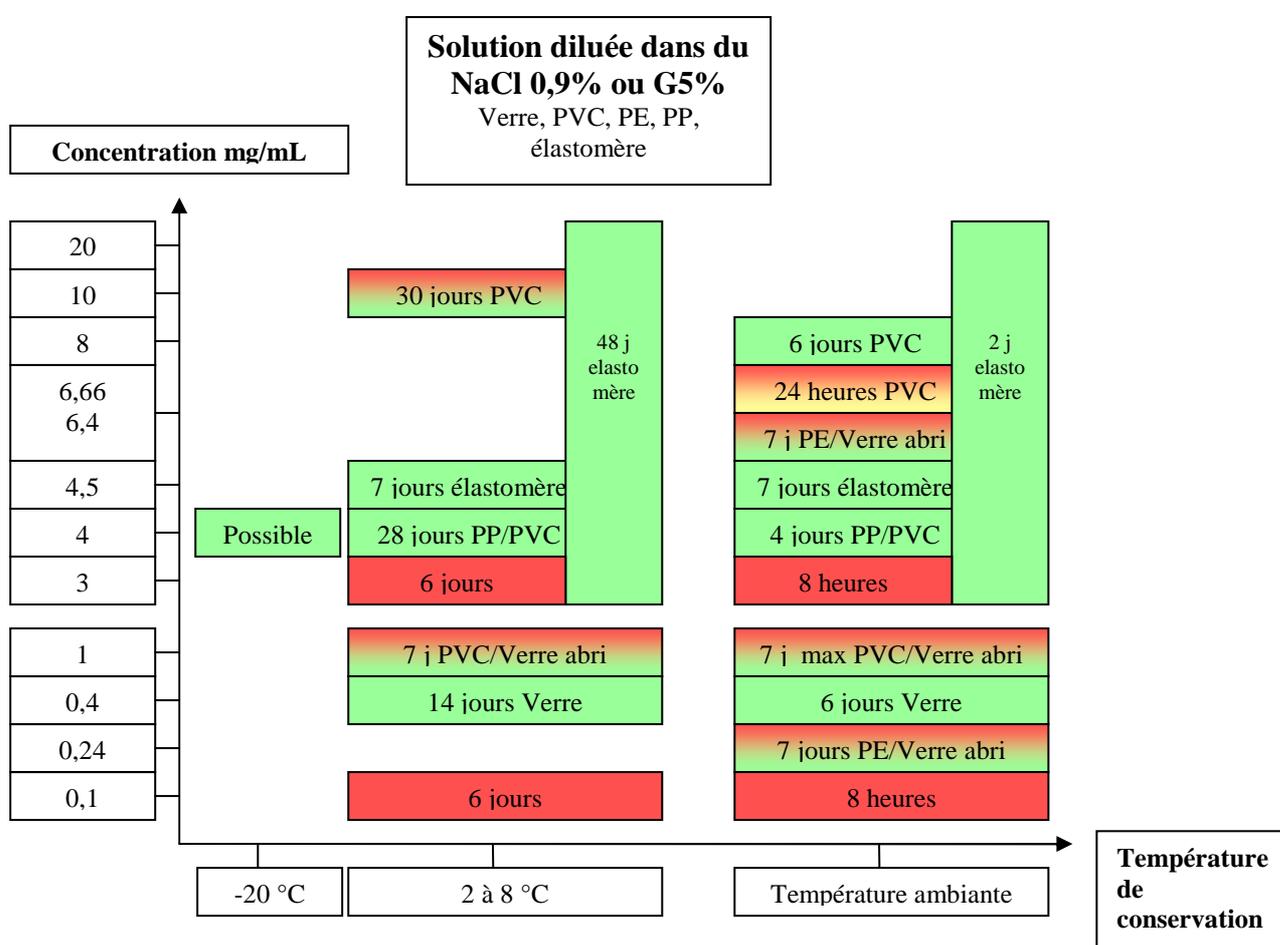


Figure 8 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Endoxan[®]

C. Ifosfamide Holoxan[®]

DCI	Ifosfamide
Nom déposé	Holoxan [®]
Laboratoires	Baxter

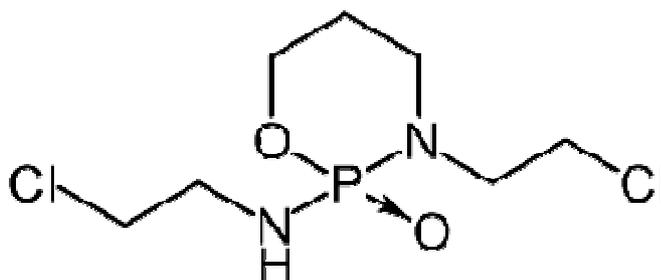


Figure 9 : Formule développée de l'ifosfamide

1. Généralités

L'ifosfamide est indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, des lymphomes non hodgkiniens, des cancers de l'ovaire en rechute, des cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, des rechutes de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire, des cancers du col utérin métastatiques, des cancers du sein métastatiques, des cancers de la sphère ORL en rechute ou métastatiques, des rechutes de leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant et l'adulte.

La voie d'administration habituelle est la perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 8 heures, en doses fractionnées réparties sur plusieurs jours, des perfusions continues de 24 heures sont utilisées pour les fortes doses. Les doses les plus courantes se situent entre 1 et 3 g/m² par jour pendant 3 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines ; les fortes dose se situent entre 5 et 8 g/m² par jour à renouveler toutes les 3 à 4 semaines.

Holoxan[®] est une poudre pour usage parentéral, des flacons de 1 000 et 2 000 mg sont disponibles. Les excipients ne sont pas renseignés.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

Ringer lactate

Après dilution dans une solution de Ringer lactate on observe une diminution de la concentration initiale de 3,2% après 7 jours à 37°C dans un diffuseur en PVC [79].

NaCl 0,9%

Aucune dégradation de l'ifosfamide dilué dans du NaCl 0,9% (10, 20, 40 et 80 mg/mL) n'a été mise en évidence après 7 jours à 35°C dans ce même type de contenant [83].

EPPI

A **80 mg/mL** (soit 2 fois la concentration de la solution reconstituée) dans l'EPPI à 35°C, l'ifosfamide se conserve au moins 8 jours dans le même contenant [83].

- Contenants

PE

Les solutions diluées (**3 et 16 mg/mL**) dans des poches en PE de NaCl 0,9% ou de G5% sont stables au moins 8 jours conservées à température ambiante et à l'abri de la lumière (> 97,9% de la concentration initiale) [86].

PP

Dans les poches PP Freeflex[®] les solutions diluées d'ifosfamide dans le NaCl 0,9% à **4 mg/mL** se conservent 28 jours au réfrigérateur ou à température ambiante [123].

PVC

Plusieurs équipes se sont intéressées aux perfusions continues d'Holoxan[®] sur 7 jours dans des pompes ou diffuseurs en PVC. A **10 mg/mL** dans le NaCl 0,9% à 4 ou 25°C l'ifosfamide se conserve au moins 8 jours [83]. Après 9 jours à 27 ou 37°C, les pertes sont faibles (7% à 37°C) sans influence de la lumière [98].

- Température

Il peut éventuellement se produire une coloration du produit en raison d'une température trop élevée, le Vidal recommande de ne pas utiliser les flacons présentant une telle altération. Le fournisseur conseille de ne pas chauffer la solution pour accélérer la dissolution, car cela entraînerait l'altération du principe actif.

- Lumière

Aucune influence de la lumière sur la stabilité des solutions n'a été rapportée (données du fournisseur).

- pH

La solution aqueuse se dégrade lorsque le pH diminue (la substance ne présente pas de propriétés acides ou basiques en solution aqueuse) (Données du fournisseur). L'ifosfamide montre une stabilité maximale pour un pH compris entre 4 et 9 [72]. Cependant le fournisseur nous informe que dans la gamme pour perfusion concernée, le pH n'a pas d'effet sur la stabilité de la solution.

b) Conservation de la spécialité

La substance est stable pendant plusieurs années lorsqu'elle est conservée dans des récipients hermétiquement fermés, à température ambiante (Données du fournisseur). Ainsi le flacon non ouvert se conserve pendant 3 ans (1 000 mg) ou 5 ans (2 000 mg) à une

température ambiante inférieure à 25°C [6]. Le lyophilisat est stable entre 3 et 5 ans après la date de péremption indiquée sur le flacon [60].

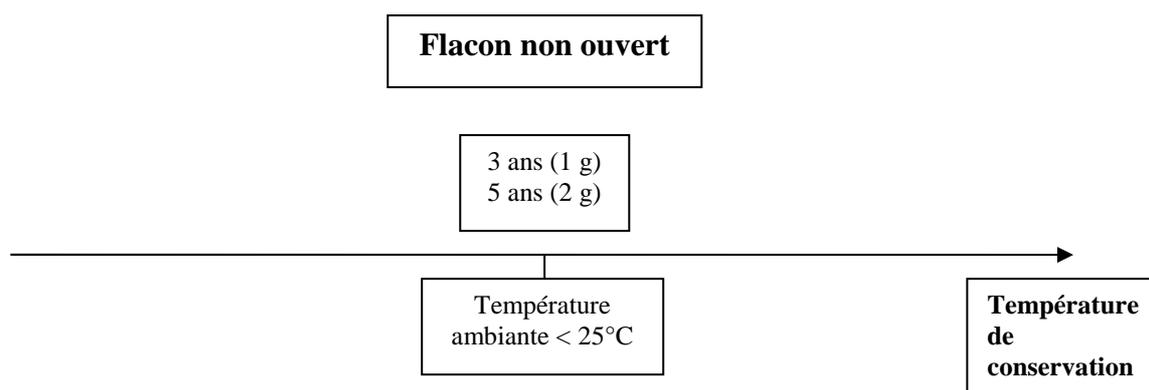


Figure 10 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Holoxan®

c) Conservation de la solution reconstituée à 40 mg/mL

La poudre pour usage parentéral se reconstitue avec 25 ou 50 mL d'EPPI ou de NaCl 0,9% selon le dosage de façon à obtenir une solution à 40 mg/mL de pH compris entre 4,5 et 6,5. Cette solution est alors stable 12 jours au moins à 25°C [68] et 24 heures entre 2 et 8°C [6] pour la dilution dans l'EPPI et 6 heures au moins dans le NaCl pour la spécialité française à 25°C [68].

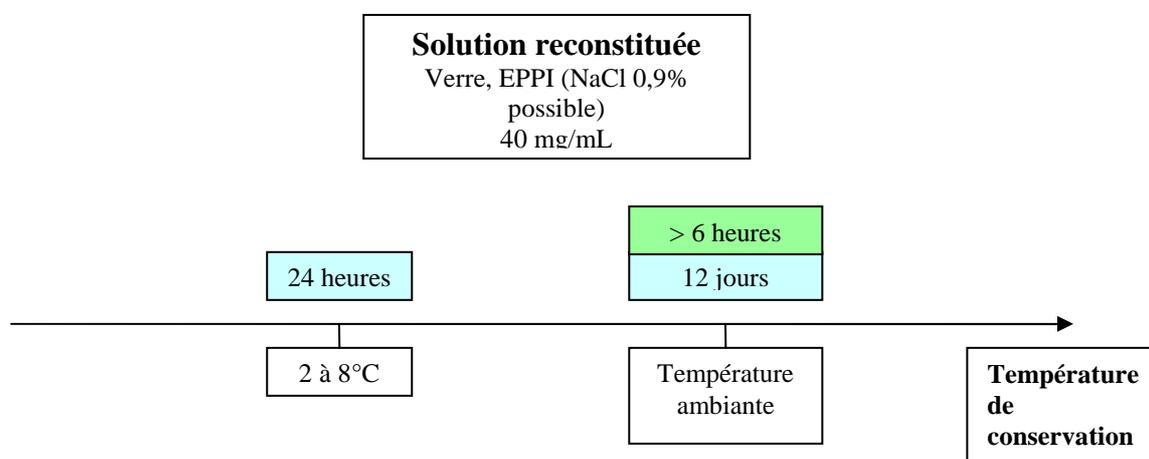


Figure 11 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées d'Holoxan®

d) Conservation de la solution diluée

La solution d'Holoxan® s'obtient en diluant la solution reconstituée dans 250 mL d'une solution de Ringer, de G5% ou de NaCl 0,9%. Pour des perfusions de durées plus longues (excèdent 1 à 2 heures) il est recommandé de diluer la solution reconstituée dans un volume de 500 mL. Pour une perfusion continue sur 24 heures, on diluera dans un volume de 1,5 L (données du fournisseur), en pratique des poches d'un litre sont utilisées.

Après dilution dans du NaCl 0,9% ou du G5% sans dépasser la concentration de 4% la solution est stable 48 heures [6].

Plusieurs études concordent en démontrant une durée de stabilité de plusieurs jours de l'ifosfamide (Cf Contenants et solvants). Une étude [65] cependant, contredit ces résultats en affirmant que l'ifosfamide se dégrade en chloroethylamine à la fois dans le lyophilisat et les solutions aqueuses. Cette étude est reprise et commentée par l'équipe de Gilard [60] qui démontre que ce produit de dégradation est lié à la technique analytique utilisée et non à la décomposition de l'ifosfamide.

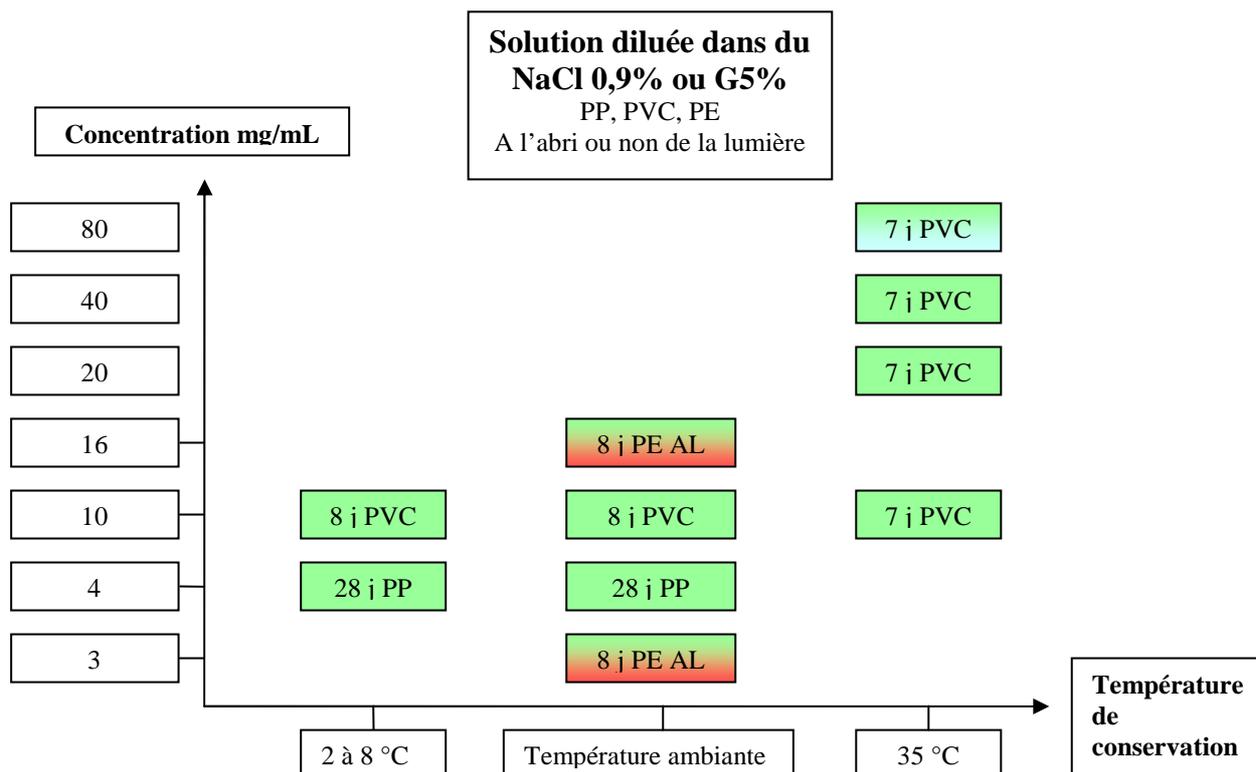


Figure 12 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Holoxan®

D. Melphalan Alkeran®

DCI	Melphalan
Nom déposé	Alkeran®
Laboratoires	GlaxoSmithKline

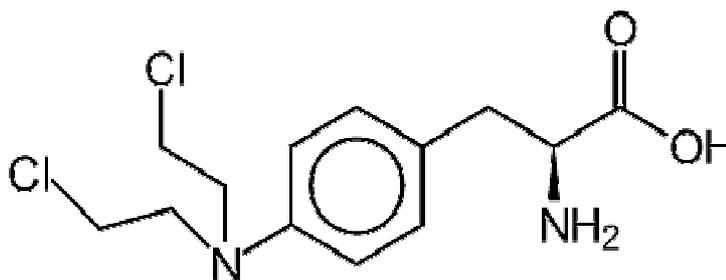


Figure 13 : Formule développée du melphalan

1. Généralités

Les indications de ce médicament sont les suivantes : intensification thérapeutique, utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de myélomes multiples, lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens), leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, neuroblastomes de l'enfant, adénocarcinomes ovariens, adénocarcinomes mammaires.

Alkeran® s'administre par voie IV, l'injection directe par voie centrale est recommandée, toutefois la solution de melphalan peut aussi être administrée diluée dans une poche de perfusion. La posologie est de 100 à 200 mg/m² jusqu'à 240 mg/m², la dose peut être répartie sur 2 à 3 jours consécutifs ; une autogreffe de CSH est indispensable dès 140 mg/m².

Alkeran® se compose d'un lyophilisat de 50 mg de melphalan et d'une solution pour usage parentéral de 10 mL. La solution contient du citrate de sodium, du propylène glycol, de l'éthanol et de l'EPPI. Les excipients du lyophilisat sont l'acide chlorhydrique et la povidone K12.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

La solution doit être diluée uniquement dans du NaCl 0,9%, en effet Alkeran® est **incompatible avec les solutions à base de glucose** [6].

Plusieurs solvants ont été testés pour des solutions diluées à **0,004 et 0,4 mg/mL** et conservées à 25°C. Une diminution de 10% de la concentration apparaît en 90 minutes dans du G5%, 2,9 heures dans du Ringer lactate et 4,5 heures dans du NaCl 0,9% [115].

L'effet de la concentration en chlorure de sodium a été étudié par l'équipe de Pinguet [89], des solutions de **0,2 et 2 mg/mL** ont été préparées dans du NaCl 0,9%, du NaCl 3% et de l'EPPI dans des contenants en PVC. Plusieurs conditions de stockages ont été utilisées, -20°C à l'abri de la lumière, 4°C à l'abri de la lumière, température ambiante (20, 23 ou 26°C) à la lumière. Les concentrations ont été mesurées par HPLC avec pour définition de la stabilité une diminution de la concentration inférieure à 10%.

Aucun changement de couleur ou modification de pH n'ont été observés dans l'ensemble des conditions, aucun précipité n'est apparu même à 4°C.

La stabilité du melphalan est fortement dépendante de la température, pour exemple après 72 heures le pourcentage de melphalan d'une solution diluée dans le NaCl 0,9% est de 101,6% à -20°C, 74,6% à 4°C et 9,2% à température ambiante. Les solutions diluées à 0,2 mg/mL dans les 3 solvants sont stables 72 heures à -20°C. Diluées dans l'EPPI ou le NaCl 0,9% les résultats sont proches : stabilité de 6 heures à 4°C et de 1 à 3 heures à température ambiante respectivement dans l'EPPI et le NaCl 0,9%.

En revanche, la stabilité augmente fortement lorsque l'on utilise du NaCl 3%, les solutions sont alors stables 48 heures à 4°C et jusqu'à 12 heures à température ambiante (20°C) pour la concentration de 0,2 mg/mL.

A 23°C dans le NaCl 3%, les solutions diluées à 0,2 et 2 mg/mL sont stables 4 et 5 heures respectivement ; à 26°C la stabilité n'est que de 3 heures. Il est donc important de contrôler la température de stockage.

- Température

Le Vidal préconise de **ne pas réfrigérer** les flacons non ouverts, ainsi que les solutions reconstituées et diluées car il existe un **risque de précipitation** [6].

La stabilité est réduite dès que la solution est diluée et le **taux de dégradation augmente rapidement avec l'élévation de la température** [6].

Une solution diluée dans du NaCl 0,9% à **0,1 mg/mL** est stable 3 heures à 20°C et seulement 45 minutes à 30°C [115]. Diluée dans le même solvant à **0,45 mg/mL** la solution est stable 45 minutes à 30°C [115].

Bosanquet a étudié des solutions de melphalan à **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9% par HPLC dans plusieurs conditions. Les résultats obtenus sont donnés en demi-vies ce qui nous intéresse peu en terme de stabilité. Cependant on apprend que la demi-vie de la molécule est d'autant plus faible que la température augmente. Différents matériaux étaient concernés sans différence dans les résultats, PE, verre, acétate de cellulose, polysulfone, polytétrafluoroéthylène ; ceci nous indique que la filtration est possible sur ces matériaux.

La congélation à -20 ou -35°C est possible sans dégradation, même après 4 cycles de congélation puis décongélation [26].

- Contenant

Une solution de melphalan diluée à **0,06 mg/mL** dans du NaCl 0,9% a été étudiée dans des contenants en PVC, PE (type Ecoflac[®]) et verre à l'abri de la lumière. La stabilité est définie pour une diminution de la concentration initiale inférieure à 5% (HPLC). A température ambiante, la stabilité est démontrée pendant moins de 2 heures. A 4°C, cette stabilité est démontrée pendant 24 heures [19, 123].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons non ouverts se conservent 3 ans à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière [6]. En cas de trouble, de précipitation ou de coloration, il est conseillé de ne pas utiliser le flacon [1].

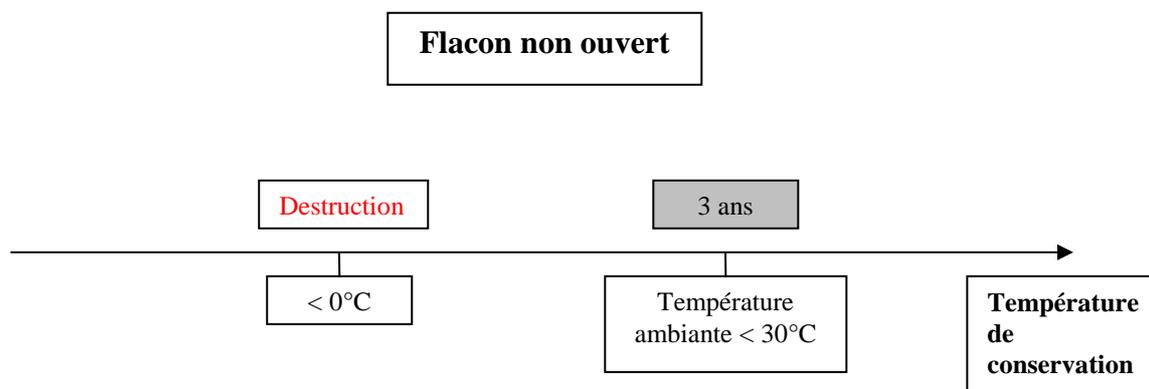


Figure 14 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Alkeran[®]

c) Conservation de la solution reconstituée à 5 mg/mL

Le lyophilisat doit être reconstitué avec la solution fournie et utilisé extemporanément, elle ne doit pas être congelée, le pH est alors de 6,5 [6].

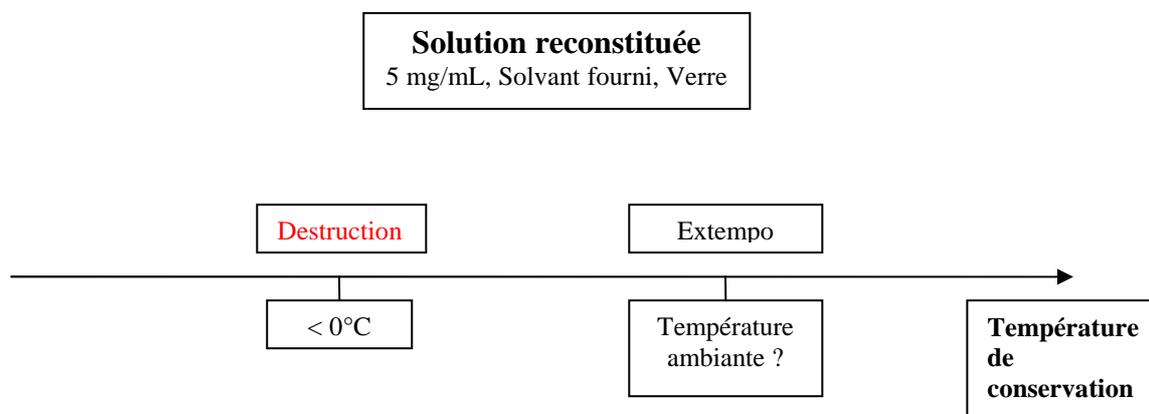


Figure 15 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Alkeran[®]

d) Conservation de la solution diluée

Il est recommandé dans le Vidal de terminer l'administration dans les 90 minutes suivant la reconstitution, et de faire passer la perfusion à une température ambiante proche de 25°C. En cas d'apparition d'un trouble ou d'une cristallisation visibles dans la solution diluée, la préparation doit être jetée [6].

L'utilisation en thérapeutique de NaCl 3% est tout à fait possible, il faut toutefois mettre en évidence le fait qu'il s'agit d'une solution hypertonique.

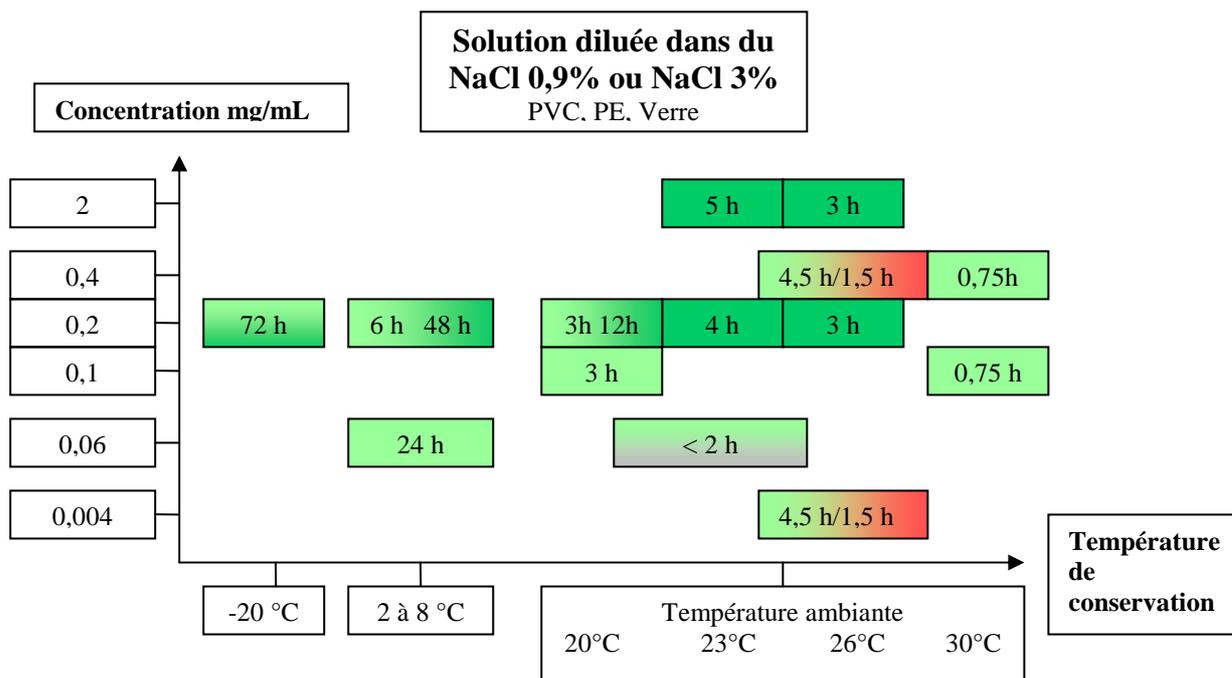


Figure 16 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Alkeran®

A. **Carmustine Bicnu®**

DCI	Carmustine
Nom déposé	Bicnu®
Laboratoires	Bristol-Myers Squibb

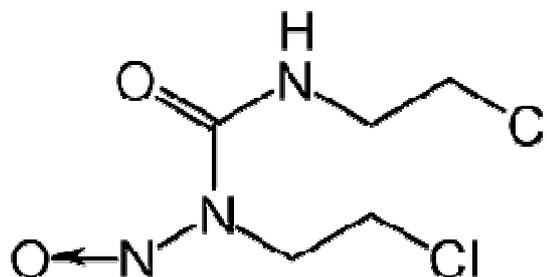


Figure 17 : Formule développée de la carmustine

1. Généralités

L'intérêt particulier de ce médicament est représenté notamment par sa grande solubilité dans les graisses qui favorise alors son passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Ce médicament est utilisé seul ou en association dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, des myélomes multiples, des lymphomes hodgkiniens, des lymphomes non hodgkiniens, des mélanomes.

Dans toutes les modalités d'administration en monothérapie ou en polychimiothérapie, le délai entre les cures contenant ce médicament ne devra pas être inférieur à 6 semaines. Bicnu® est prescrit le plus souvent à la posologie moyenne de 150 mg/m² par cure ; la posologie maximale est de 200 mg/m². Bicnu® est injecté par voie IV sous forme de perfusion lente de 1 à 2 heures.

Bicnu® se compose d'un flacon de poudre de 100 mg de carmustine et d'un flacon de 3 mL de solvant (éthanol).

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Le **point de fusion de Bicnu® est compris entre 30,5 et 32°C**, toute exposition à une température supérieure a pour conséquence de le liquéfier ; ceci se manifeste par la présence d'une pellicule huileuse dans le fond du flacon, signe de décomposition qui contre indique l'emploi de ce flacon [6].

Des solutions de **0,33 mg/mL** et **1,6 mg/mL** diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5% ont été étudiées par HPLC dans ces contenants en verre ou PE au réfrigérateur et à

température ambiante pendant 72 ou 24 heures respectivement [86]. La stabilité est définie pour une diminution de la concentration inférieure à 10%. Les solutions diluées à 0,33 mg/mL stockées au réfrigérateur à l'abri de la lumière sont stables pendant 3 jours alors que celles diluées à 1,6 mg/mL sont stables seulement 51 heures. A température ambiante, les solutions diluées à 0,33 et 1,6 mg/mL sont stables moins de 3 heures dans le NaCl 0,9% et moins de 7 heures dans le G5%. **La réfrigération des solutions diluées augmente donc leur stabilité.**

- pH

La dégradation de la carmustine est dépendante du pH, la meilleure stabilité est rapportée pour un pH compris entre 5,2 et 5,5 [115], or les solutions de carmustine diluées dans du NaCl 0,9% possèdent un pH supérieur à celui des solutions diluées dans le G5% [86].

Le G5% est donc le solvant de choix.

La stabilité de la carmustine a été testée en présence de bicarbonate de sodium qui augmente sa dégradation [41].

- Exposition à la lumière

La **carmustine est photosensible**, en effet le taux de produit de dégradation est plus élevé dans les poches (PVC ou PE) exposées à la lumière (23 µg/mL) que dans celles protégées (5 µg/mL) [56].

- Contenants

Favier *et al.* [56] se sont intéressés à la stabilité de solutions de carmustine dans des poches en PVC d'une part et dans des poches tricouches avec la couche interne en PE d'autre part en utilisant le verre comme témoin. Diluées dans du G5% à 3 concentrations (**0,1, 0,5 et 1 mg/mL**), les solutions ont été conservées à 4°C à l'abri de la lumière pendant 7 jours ou à 25°C avec ou sans lumière pendant 24 heures ; des prélèvements réguliers ont été analysés par HPLC. La stabilité est définie pour une diminution de la concentration de 10% par rapport à la concentration initiale.

Dans le PVC à 25°C, avec ou sans lumière la carmustine se dégrade en moins de 2 heures quelque soit la concentration. Dans le verre, la carmustine est stable 2 heures pour une concentration de 0,1 mg/mL ; pour les autres concentrations elle est stable 4 heures. Dans les poches tricouches PE, la carmustine est stable 4 heures pour une concentration de 0,1 mg/mL ; pour les autres concentrations elle est stable 6 heures.

A 4°C à l'abri de la lumière, les solutions sont stables 12 heures dans le PVC, et 48 heures dans le verre ou les poches tricouches PE.

Le PVC est donc le contenant le moins approprié, la perte est attribuée à l'adsorption sur le PVC et la stabilité semble augmenter avec la concentration (dans la gamme étudiée).

Benvenuto avait déjà découvert le fait que la carmustine est plus stable dans le verre que dans le PVC (étude spectrophotométrique) [25]. Lorsqu'elles sont exposées à la lumière à

température ambiante, des solutions diluées dans du G5% à **1,25 mg/mL** se conservent moins de 0,6 heures dans le PVC, 7 heures dans des contenants en POF et 7,7 heures dans le verre [115].

D'autres auteurs ont comparé les différents contenants :

Une solution de carmustine diluée à **0,2 mg/mL** dans du G5% a été étudiée dans des contenants en PVC, PE et verre. La stabilité est définie pour une diminution de la concentration initiale inférieure à 5%. A température ambiante, la stabilité est démontrée pendant moins de 45 minutes dans le PVC, 2,5 heures dans le PE et 5,5 heures dans le verre. A 4°C, cette stabilité est démontrée pendant 3 heures dans le PVC et 48 heures dans le PE et le verre [19]. **L'utilisation du PVC est donc déconseillée.**

On peut noter que les résultats des équipes de Favier et Beitz diffèrent car ils n'utilisent pas la même limite pour définir la stabilité.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 36 mois dans leur emballage d'origine entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière [6]. Un courrier du fournisseur nous précise qu'en cas de conservation de la spécialité à température ambiante, elle est utilisable tant que le produit ne présente pas de signes de liquéfaction. Une autre source nous indique que les flacons non reconstitués peuvent être stockés 7 jours à température ambiante ne dépassant pas 25°C [1].

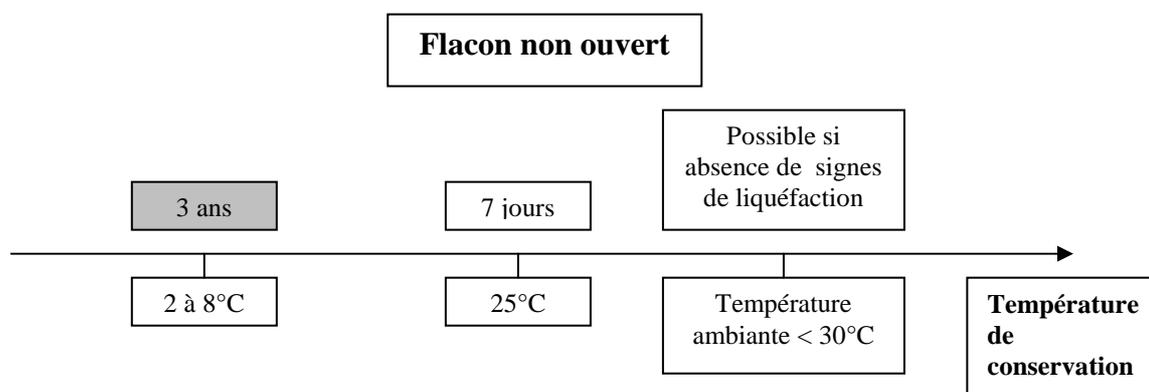


Figure 18 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Bicnu®

c) Conservation de la solution reconstituée

La solution doit être préparée extemporanément en ajoutant au flacon de poudre les 3 mL de solvant puis 27 mL d'EPPI. On obtient ainsi une concentration à 3,3 mg/mL dans une solution aqueuse à 10% d'éthanol dont le pH est compris entre 5,6 et 6 [6].

Plusieurs ouvrages [1, 68, 115] indiquent que la solution reconstituée conformément aux recommandations du fournisseur est stable 8 heures à température égale ou inférieure à

22°C et à l'abri de la lumière (> 8% de dégradation), ou 24 heures entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière (4% de dégradation).

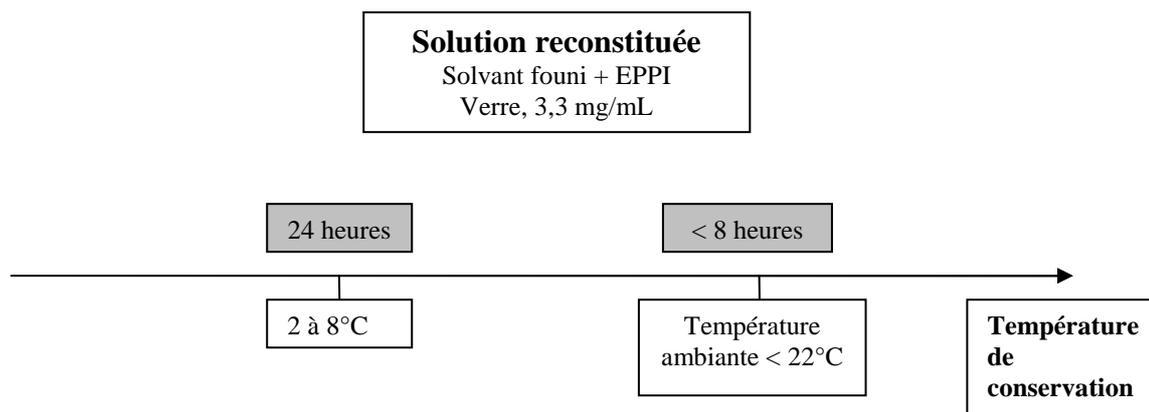


Figure 19 : Synthèse des données de stabilité de la solution diluée de Bicnu®

d) Conservation de la solution diluée selon les concentrations

A une concentration de **0,96 mg/mL**, les solutions diluées dans du G5% ou du NaCl 0,9% dans des contenants en verre ou en PE sont stables moins de 3 heures lorsqu'elles sont conservées à 22°C à l'abri de la lumière. En revanche, lorsqu'elles sont stockées à 4°C elles sont stables 48 heures, sauf pour la solution diluée dans le G5% dans un flacon verre qui se conserve 24 heures seulement [63].

Les fournisseurs de poche Ecoflac® (PE) rapportent les résultats suivants [123]: Diluées dans du G5% à **0,33 mg/mL** les solutions se conservent 2 jours à l'abri de la lumière et au réfrigérateur dans leur poche et seulement 3 heures à température ambiante. A **1,6 mg/mL**, la solution se conserve 3 heures à température ambiante.

La compatibilité de la carmustine avec un nouveau contenant en POF (VISIV) a été évaluée pendant 6 heures à température et lumière ambiantes. A une concentration de **1 mg/mL** dans du G5% ou du NaCl 0,9% la perte de concentration était de 6% (HPLC) ; aucune trace de DEHP n'a été décelée [119].

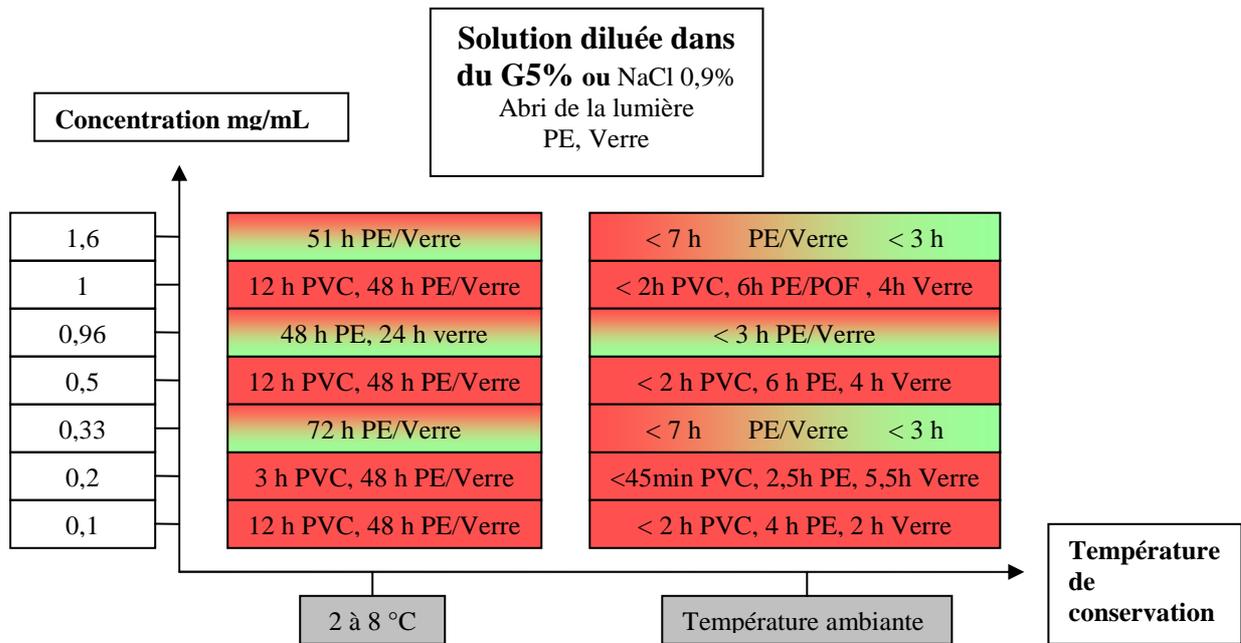


Figure 20 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Bicnu®

B. Fotemustine Muphoran[®]

DCI	Fotemustine
Nom déposé	Muphoran [®]
Laboratoires	Servier

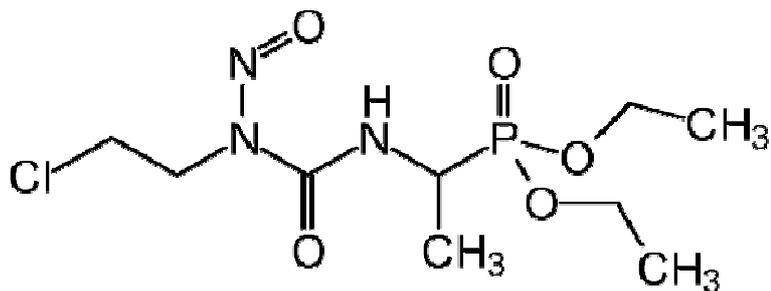


Figure 21 : Formule développée de la fotémustine

1. Généralités

Cet anticancéreux est indiqué dans le traitement du mélanome malin disséminé, y compris dans les localisations cérébrales et des tumeurs cérébrales malignes primitives. Il s'administre par voie IV lente en perfusion d'une heure maximum à l'abri de la lumière, à la posologie de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Muphoran[®] se présente sous forme de poudre et solvant pour usage parentéral à diluer (208 mg par flacon + 4 mL de solvant : alcool éthylique à 95% v/v 3,35 mL EPPI qsp 4 mL).

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Exposition à la lumière

Après dilution dans du G5%, la solution **doit être perfusée à l'abri de la lumière** [6], le fournisseur recommande de protéger la poche de la lumière et d'utiliser une tubulure opaque. A une concentration de 0,2 mg/mL (contenant non précisé), la **solution est instable si elle est exposée à la lumière** et à température ambiante (perte de 30% en 1 heure) ; à l'abri de la lumière et à température ambiante elle peut être conservée 4 heures au plus [68].

Dine [50] a étudié la stabilité de la fotémustine pendant 48 heures dans plusieurs conditions. Les produits de dégradation ont été analysés après décomposition accélérée de la fotémustine. La stabilité est définie pour des concentrations allant de 90 à 105 % de la concentration initiale. Pour chaque tube on analyse la concentration en fotémustine par HPLC, la présence de DEHP, le pH et l'aspect visuel. Les échantillons prélevés à des temps différents sont congelés à - 20°C avant d'être analysés (des essais de stabilité après décongélation avaient été menés préalablement).

Cette étude conclue à une grande **sensibilité de la fotémustine à la lumière ambiante ou solaire** (décroissance rapide des concentrations avec apparition d'un produit de dégradation et décoloration de la solution). Aucune trace de DEHP (di-2-ethylhexyl phtalate) n'a été décelée ce qui indique **l'absence d'incompatibilité de la fotémustine avec le PVC**.

La stabilité est démontrée après reconstitution avec une seringue en verre et le solvant fourni, et après dilution dans une poche PVC de G5% (Macoflex[®]), pour des concentrations de **0,8 et 2 mg/mL**, à l'abri de la lumière, pendant 48 heures à 4°C ou 8 heures à 22°C. La fotémustine est instable dans le NaCl 0,9% ainsi que dans des conditions alcalines.

- Température

La solution reconstituée ne doit pas être congelée car il existe un risque de précipitation [68]. La réfrigération augmente la stabilité.

- Solvant

Si le **NaCl 0,9%** est utilisé, la dilution doit être **extemporanée** et la durée de perfusion ne doit pas dépasser 1 heure, quelque soit la concentration, à température ambiante (données du fournisseur).

- Compatibilités

PVC

Les études menées dans les poches Perfluflex en PVC de G5% montrent une stabilité de la fotémustine de 24 heures à 4°C pour des concentrations égales à **0,5 mg/mL et 4 mg/mL**. A 25°C la stabilité est de 12 heures pour une concentration de 0,5 mg/mL et 4 heures pour une concentration de 4 mg/mL. La durée de l'étude, les conditions de conservation et les techniques de dosage ne sont pas précisées [68].

b) Conservation de la spécialité

Dans un courrier de décembre 2007, le fournisseur nous précise que la durée de conservation est de 2 ans pour la poudre cryodesséchée stérile stockée à une température inférieure ou égale à 8°C, pouvant descendre jusqu'à -18°C ; 10 semaines à température ambiante inférieure à 25°C (diminution du titre de principe actif importante après 3 mois) ; et 2 semaines à 37°C.

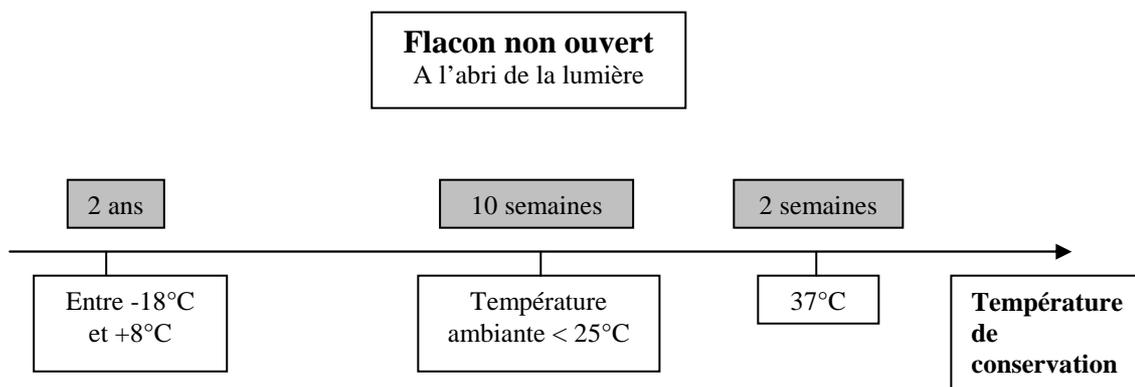


Figure 22 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Muphoran®

c) Conservation de la solution reconstituée

La solution reconstituée avec 4 mL de solvant alcoolique stérile exactement mesurés représente un volume de 4,16 mL soit 200 mg de fotémustine dans 4 mL de solution. On remarque que ce surremplissage du flacon contre-indique l'emploi de set de transfert lors de la préparation de la solution. Celle-ci peut être conservée pendant 8 heures à température ambiante à l'abri de la lumière ou 72 heures à 4°C sans qu'il soit observé de diminution notable du titre en principe actif de la solution (données du fournisseur).

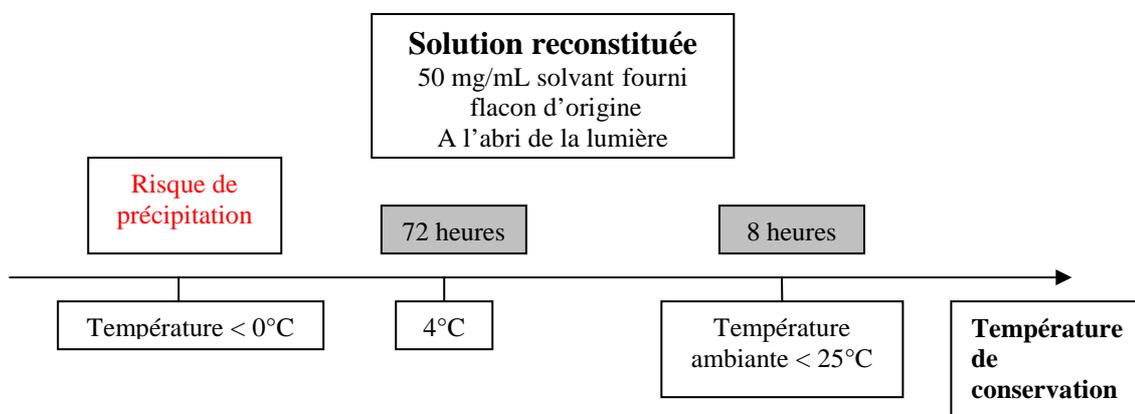


Figure 23 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Muphoran®

d) Conservation de la solution diluée

Après dilution dans 250 mL de G5% la conservation est de 8 heures à température ambiante ou de 72 heures à 4°C, à l'abri de la lumière et pour des concentrations comprises entre **0,2 et 2 mg/mL** dans des contenants en verre, PVC ou polyisoprène ainsi que dans le système Intermate®.

Le fournisseur nous transmet les résultats d'une étude complémentaire :
 Diluée dans du G5% à une concentration égale à **0,2 ou 0,8 mg/mL** la solution peut être conservée 8 heures à température ambiante ou 72 heures à 4°C dans une seringue Becton-Dickinson en PP lubrifiée en huile de silicone et avec un joint de piston en caoutchouc naturel.

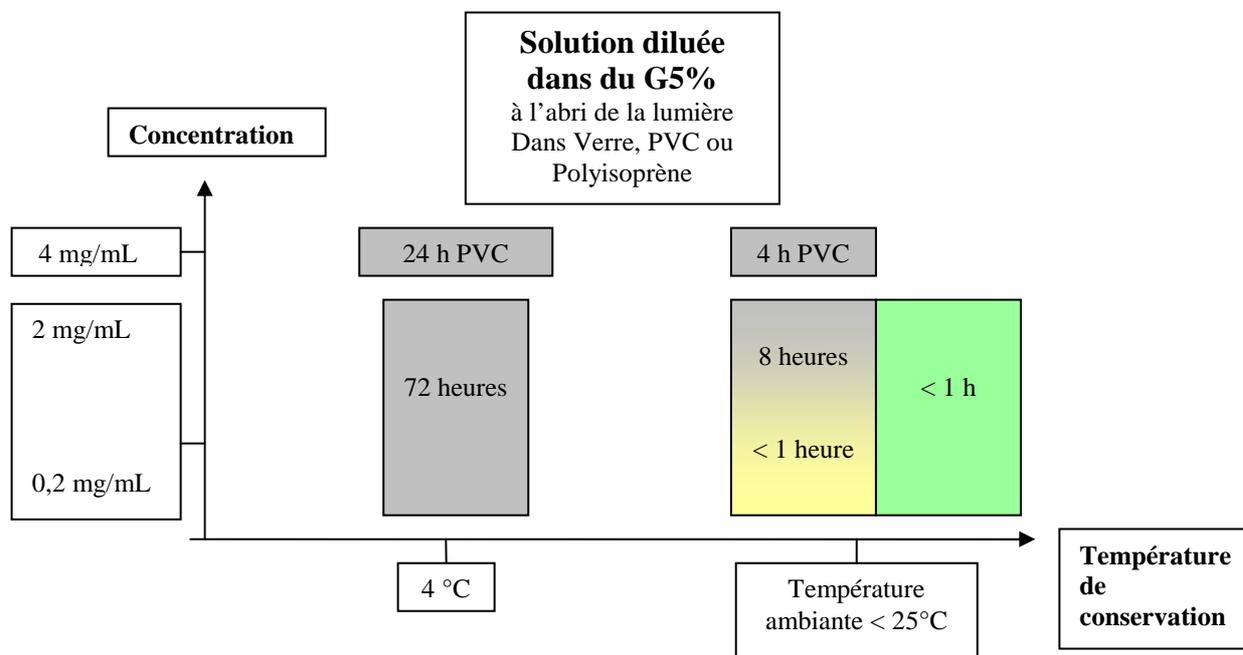


Figure 24 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Muphoran®

C. Streptozocine Zanosar®

DCI	Streptozocine
Nom déposé	Zanosar®
Laboratoires	Pfizer

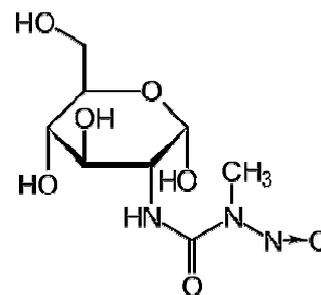


Figure 25 : Formule développée de la streptozocine

1. Généralités

La streptozocine est un antibiotique antitumoral de synthèse indiqué dans le traitement des adénocarcinomes des îlots de Langerhans dans les formes métastatiques ainsi que dans le traitement des tumeurs carcinoïdes métastasées ; il s'administre par voie IV directe ou en perfusion courte. Il existe deux schémas d'administration : le schéma quotidien à la posologie de 500 mg/m² pendant 5 jours toutes les 6 semaines et le schéma hebdomadaire à la posologie de 1 g/m² pendant 2 semaines avec possible augmentation des doses jusqu'à 1,5 g/m² par semaine.

Zanosar® est un lyophilisat pour préparation injectable dosé à 1 g dont l'excipient est l'acide citrique.

2. Stabilité

Les données de Husson [68] concernent l'ancienne forme de Zanosar® qui n'est plus commercialisée, nous n'en tiendrons donc pas compte ici.

a) Conservation de la spécialité

Le flacon est à conserver entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière pendant 2 ans à partir de la date de fabrication [6]. Un courrier du fournisseur nous précise que les flacons peuvent être stockés 3 mois à température ambiante (25°C).

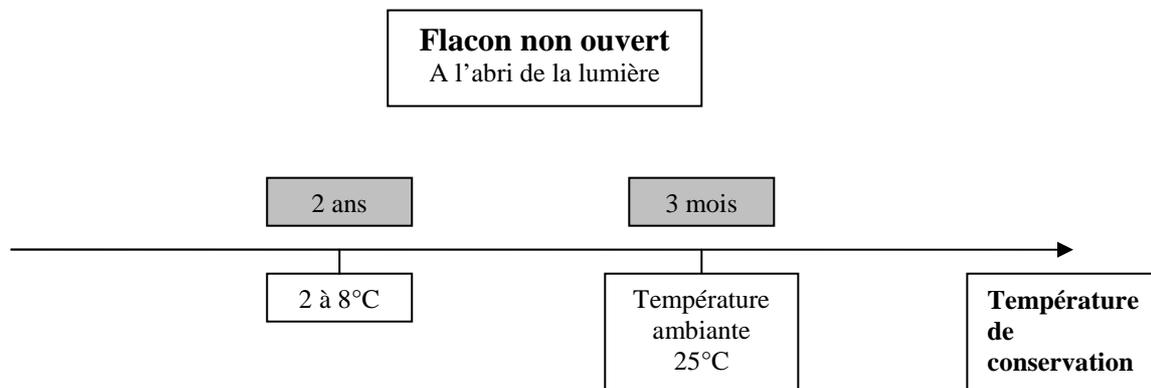


Figure 26 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Zanosar®

b) Conservation de la solution reconstituée à 100 mg/mL

Zanosar® est reconstitué avec 9,5 mL de G5%, de NaCl 0,9% ou d'EPPI ; la solution peut être alors être conservée 24 heures à température ambiante ou 48 heures entre 2 et 8°C [6]. Selon Trissel, elle est stable 48 heures à température ambiante et 96 heures au réfrigérateur [115].

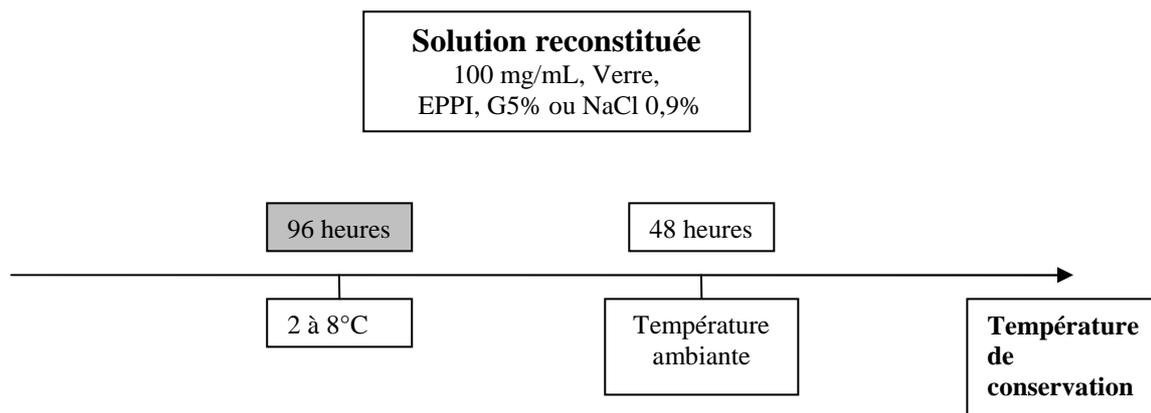


Figure 27 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Zanosar®

c) Conservation de la solution diluée

La solution reconstituée peut être diluée dans les mêmes solvants que ceux utilisés lors de la reconstitution. Après dilution la solution peut être conservée 24 heures à température ambiante ou 48 heures entre 2 et 8°C, la concentration n'est pas précisée [6].

Les solutions diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5% à la concentration de **2 mg/mL** sont stables au moins 48 heures à température ambiante ou 96 heures au réfrigérateur [115].

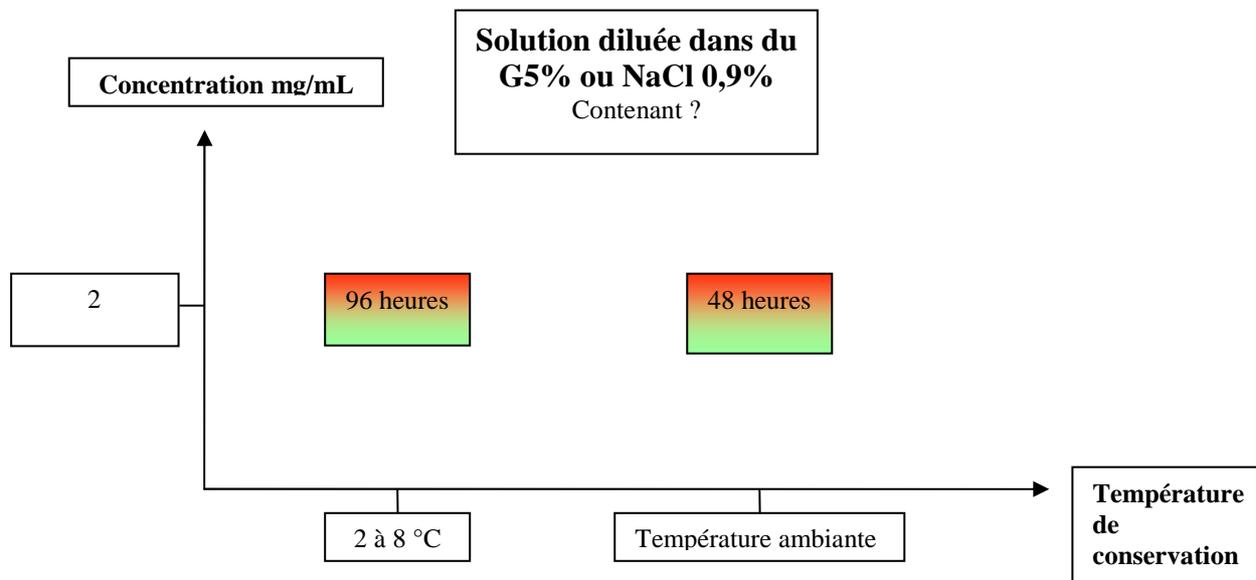


Figure 28 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Zanosar®

Organoplatines

Les dérivés du platine agissent par formation d'adduits de platine bifonctionnels sur l'ADN ce qui en inhibe la synthèse. Les adduits majoritaires sont intrabrins sur les atomes N7 de deux guanines consécutives.

A. Cisplatine Cisplatyl®

DCI	Cisplatine
Nom déposé	Cisplatyl®
Laboratoires	Sanofi Aventis
Génériques	Dakota, Merck, Teva

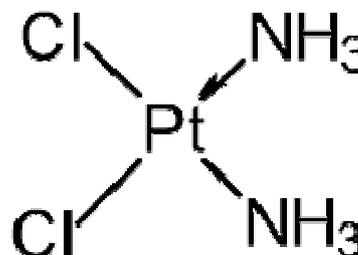


Figure 29 : Formule développée du cisplatine

1. Généralités

Les indications du cisplatine sont nombreuses, ce médicament est souvent utilisé en polychimiothérapie dans le traitement des cancers de l'œsophage, cancers du col utérin, cancers de l'endomètre, cancers du testicule, cancers de la vessie, cancers de la sphère ORL, cancers de l'ovaire, cancers épidermoïdes, cancers bronchiques, cancers de l'estomac.

Il s'administre en injection IV de 30 minutes à 2 heures à la posologie de 50 à 100 mg/m², en perfusion unique ou en administration fractionnée sur 5 jours.

Cisplatyl® se présente sous forme de solution injectable à 1 mg/mL, des flacons de 10, 25 et 50 mg sont disponibles. Les excipients sont le chlorure de sodium, l'EPPI et l'acide chlorhydrique ; le pH de la spécialité est de 3,5.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Il n'est pas conseillé de conserver une solution de Cisplatyl® au réfrigérateur, le cisplatine risquant de cristalliser de façon irréversible [6].

La réfrigération des solutions diluées à une concentration supérieure à 0,6 mg/mL provoque l'apparition d'une cristallisation réversible lentement à la chaleur. Pour les solutions de concentrations inférieures, elles peuvent être conservées au réfrigérateur pendant au moins 48 heures [115].

- Exposition à la lumière

Le **taux de dégradation du cisplatine augmente lors de l'exposition à la lumière** [137]. Dans une poche de PVC ou une seringue, le cisplatine non protégé de la lumière ne doit pas être conservé plus d'une heure.

Même dans son flacon brun d'origine, le cisplatine doit être protégé de la lumière et ne devrait pas être exposé à celle-ci pendant plus de 7 jours [115].

- pH

Le pH de stabilité optimale est compris entre 3,5 et 5,5 ; un milieu basique accroît l'hydrolyse de la molécule [115] ; le pH de la solution est le facteur prédominant de la stabilité du cisplatine [137].

- Solvants

Cette molécule ne doit **pas être diluée uniquement dans du G5%, de l'eau** ou du NaCl à 0,1% [115].

La stabilité du cisplatine dépend également d'un autre facteur, la concentration en ions chlorures du solvant utilisé. Cheung a utilisé plusieurs diluants et suivi l'évolution des concentrations par HPLC. Les diluants possibles étaient les suivants : G5%, NaCl 0,9%, mélange de G5% et NaCl 0,9%, mélange de G5% et NaCl 0,45% et mélange de G5% et NaCl 0,225%. Il apparaît qu'une **concentration en ions chlorures inférieure à 0,3% entraîne la dégradation du cisplatine** [35, 115].

Le solvant le plus utilisé est donc le NaCl 0,9%, c'est pourquoi nous ne détaillerons pas ici tous les résultats exposés dans le Handbook qui utilisent des solvants peu pratiques à utiliser (mélange de G5%, mannitol et NaCl à plusieurs concentrations).

Une seule équipe contredit le fait que le cisplatine soit incompatible avec le G5%, puisqu'elle aboutit à la conclusion que les solutions diluées à 0,6 mg/mL dans le NaCl 0,9% ou le G5% sont stables 9 jours à température ambiante à l'abri de la lumière dans une poche en PVC [22]. Nous ne savons pas si les produits de dégradation sont étudiés, nous ne tiendrons donc pas compte de ce résultat dans le G5%.

- Compatibilités

Aluminium

L'aluminium réagit avec le cisplatine en formant un précipité noir et des gaz, ainsi le matériel pour la préparation ou l'administration de cisplatine ne doit pas comporter d'aluminium (aiguille, seringue, cathéter..) [6, 115].

Sulfates et bicarbonates

La solution ne doit pas être diluée avec des solutions contenant des sulfates ou des bicarbonates [6].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 2 ans à température ambiante ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière [6].

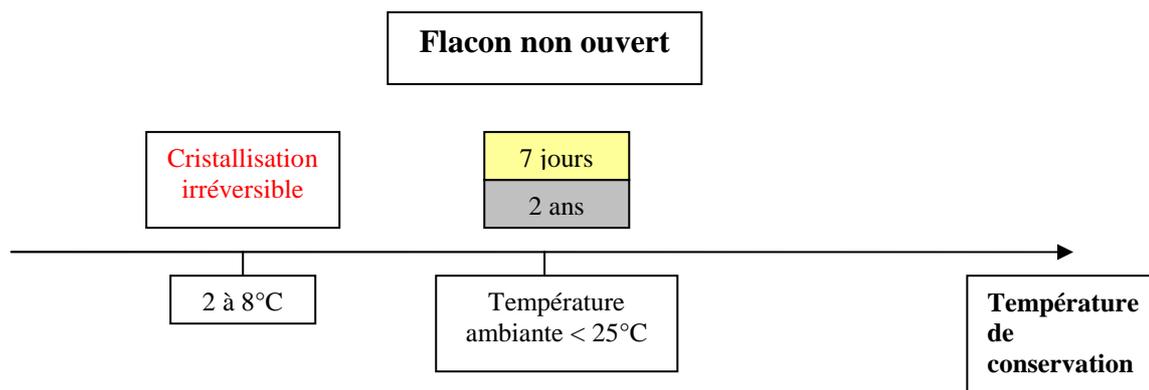


Figure 30 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Cisplatyl®

c) Conservation de la solution mère

Les solutions mères (1 mg/mL) placées dans des cassettes de PVC ont été étudiées pendant 14 jours à l'abri de la lumière à 25 et 37°C. Ces solutions sont stables pendant la période étudiée avec une évaporation inférieure à 3% à 37°C [67].

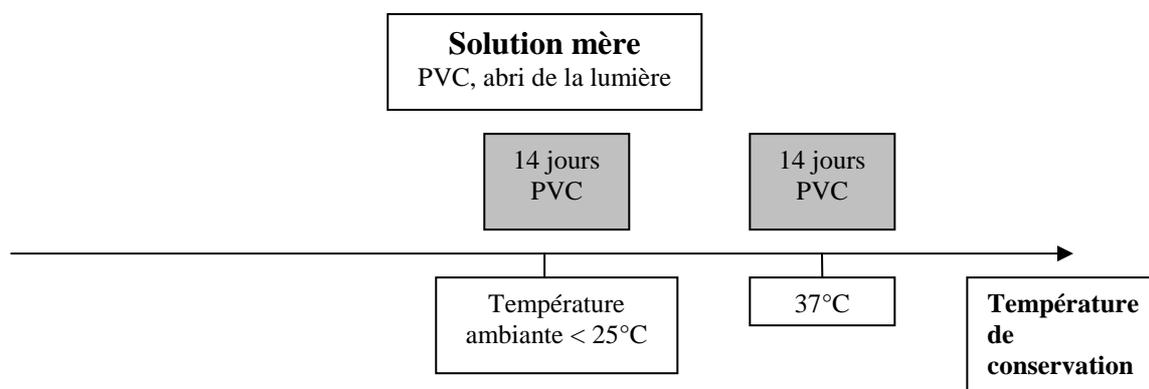


Figure 31 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de cisplatine

d) Conservation de la solution diluée dans du NaCl 0,9%

Rochard *et al.* [99] ont étudié les solutions de cisplatine diluées à 0,5 et 0,8 mg/mL dans une poche EVA utilisée avec une pompe. Les poches ont donc été conservées pendant 28 jours à l'abri de la lumière à 22 et 35°C. A la fin de l'étude, toutes les solutions stables, on note toutefois une évaporation (inférieure à 3%) dans les poches conservées à 35°C.

Après dilution dans le vecteur de perfusion, la solution à 0,6 mg/mL est stable 24 heures ; ce vecteur n'étant pas précisé [6].

Des solutions diluées à **0,167 mg/mL** ont été étudiées dans 4 contenants (verre, PVC, PE, PP). Toutes ces solutions sont stables pendant 14 jours à 30°C et à l'abri de la lumière [93].

Diluées à **0,1 mg/mL** (contenant non précisé), les solutions sont stables 5 jours à 22°C à l'abri de la lumière (9% de perte) ou 7 jours à 4°C (moins de 3% de perte) [115, 123].

On remarque que les résultats du fournisseur de poche Freeflex® sont exposés dans Stabilis, cependant plusieurs éléments ne sont pas indiqués tels que le solvant et l'exposition à la lumière. Ces données sont donc insuffisantes pour pouvoir conclure.

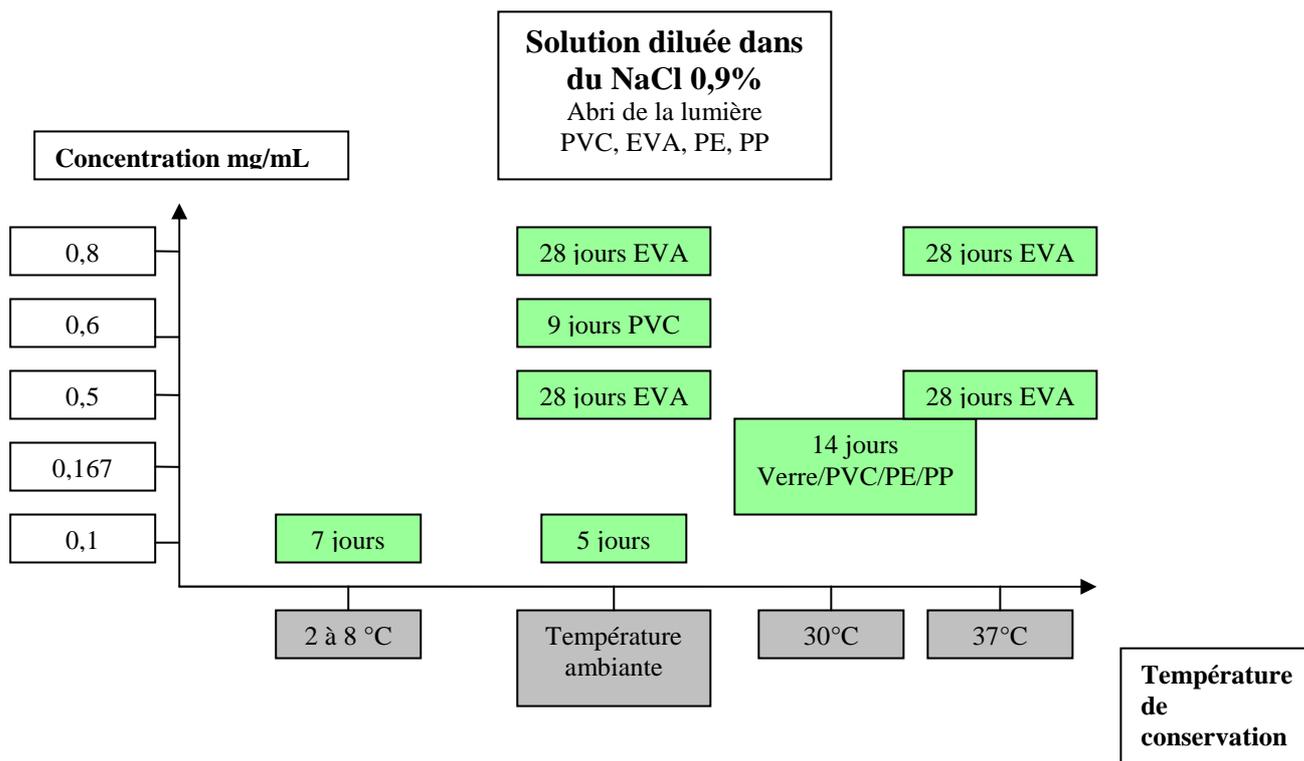


Figure 32 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de cisplatine

Tableau 1 : Stabilité des médicaments génériques du cisplatine

Génériques	Dosage sol injectable à 1 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Dakota (fournisseur)	10, 25, 50 et 100 mg	NaCl, EPPI, HCl	3 ans TA, AL 4°C, CI	NaCl 0,9% ; 0,2 ; 0,8 mg/mL 72 h TA, AL ; Verre, PVC
Merck * (Cf détails)	10,25, 50 et 100 mg + lyophilisats 10, 25 et 50 mg	NaCl, EPPI, HCl NaCl, Mannitol, HCl	3 ans TA, AL 4°C, CI 24 mois TA, AL	NaCl 0,9% ; 0,6 mg/mL 24 h ; Verre, PVC, EVA, PP EVA préférable au PVC Sol reconstituée : 24 h TA, AL
Teva (RCP)	10, 25, 50 et 100 mg	NaCl, EPPI, HCl ou NaOH	3 ans TA, AL 4°C, CI	Dilution possible à 0,05 et 0,2 mg/mL

Données fournisseurs (Merck) courrier du 20 12 2007

Une étude a été menée sur 72 heures après dilution à 0,6 mg/mL dans le NaCl 0,9% ou non dilué. Les contenants utilisés étaient des flacons verre, poches en PVC ou EVA et des seringues PP conservés à la lumière à 30°C et à l'obscurité entre 2 et 8°C. Les concentrations étaient mesurées par HPLC.

La solution diluée est stable dans les conditions de l'étude, il est néanmoins préférable d'utiliser une poche EVA, car on observe une diminution de 3 à 5% de la concentration en cisplatine après 48 heures dans le PVC.

Les solutions mères tout comme le principe ne doivent pas être conservées entre 2 et 8°C (formation de cristaux jaunes quelque soit le contenant) ; la conservation est possible pendant 72 heures à 30°C à la lumière dans tous les contenants testés.

Tous ces résultats sont transposables pour la poudre car après reconstitution avec de l'EPPI on obtient la même solution.

Une autre étude a été menée sur 8 heures après reconstitution avec de l'EPPI et dilution dans du NaCl 3% pour atteindre la concentration de 0,5 mg/mL. A 25°C dans des flacons verre, poches PVC et poches EVA les solutions sont stables.

B. Carboplatine Paraplatine®

DCI	Carboplatine
Nom déposé	Paraplatine®
Laboratoires	Bristol Myers Squibb
Génériques	Teva, Qualimed, Merck G Gam, Faulding, Dakota, Aguettant

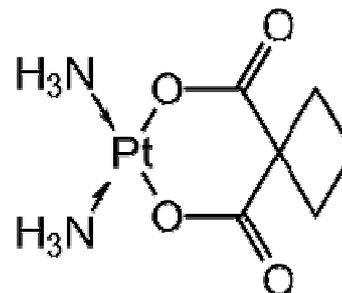


Figure 33 : Formule développée du carboplatine

1. Généralités

Ce médicament possède de larges indications : carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, carcinome bronchique à petites cellules, carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures.

La posologie est de 400 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines chez un patient non insuffisant rénal injectés par perfusion IV de courte durée (15 à 60 minutes). En pratique, on adapte le plus souvent la dose en fonction de la clairance de la créatinine du patient, on utilise alors la formule de Calvert : Dose (mg) = AUC * (Cl créat + 25). Les AUC cibles sont comprises entre 4 et 8.

Paraplatine® est une solution injectable pour perfusion dosée à 10 mg/mL. Des flacons de 5, 15, 45 et 60 mL sont disponibles (50, 150, 450 et 600 mg). L'excipient est l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

En présence d'ions chlorures, le carboplatine se dégrade en cisplatine (5 à 7% de perte en 24 heures), le solvant préférable est donc le G5% [35]. Cependant Cheung ne conclue pas à une incompatibilité entre le NaCl 0,9% et le carboplatine (mécanisme lent).

Le fournisseur des génériques Dakota a réalisé une étude de comparaison de la stabilité avec le médicament princeps pour une solution diluée à **0,3 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% dans des flacons verre. Les solutions de carboplatine quelque soit le fabricant sont stables 24 heures à température ambiante, exposées à la lumière ou non.

EPPI

Diluées à **1 mg/mL** dans de l'EPPI, les solutions sont stables 14 jours dans du PVC à 4 ou 37°C [115, 123]. A **7 mg/mL** elles sont stables 7 jours à 27°C [115].

- Température

Kaestner [71] a suivi l'effet de la température sur des solutions diluées à **0,7 et 2,15 mg/mL** ; le solvant n'est pas précisé on peut supposer qu'il s'agit de G5%, le seul solvant compatible. Ces solutions ont d'abord été conservées 84 jours au réfrigérateur, puis 24 heures à 25°C avant d'être replacées au réfrigérateur pendant 3 à 7 jours, le tout à l'abri de la lumière. Le suivi des concentrations par HPLC a permis de conclure à la stabilité des solutions pendant toutes ces périodes.

- Exposition à la lumière

La dégradation du carboplatine est augmentée par l'exposition à la lumière [94]. Des solutions de Paraplatine[®] ont été diluées à **0,8 et 3,2 mg/mL** dans du G5% dans des flacons en verre et placées à 25°C à différentes intensités de lumière pendant 8 heures [114], il apparaît que la **protection vis-à-vis de la lumière est indispensable** quelque soit la concentration en carboplatine et l'exposition à la lumière.

- pH

Le pH optimal de stabilité est compris entre 4 et 6,5 [68, 115].

- Compatibilités

Aluminium

Le carboplatine présente une incompatibilité avec tout matériel d'injection contenant de l'aluminium avec pour conséquence la formation d'un précipité noir [6, 115].

Elastomère

Dans une pompe élastomérique, les solutions diluées de 0,5 à 10 mg/mL dans le G5% sont stables 91 jours au réfrigérateur suivis de 7 jours à 37°C [115].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 20 mois à température ambiante ne dépassant pas 25°C [6].

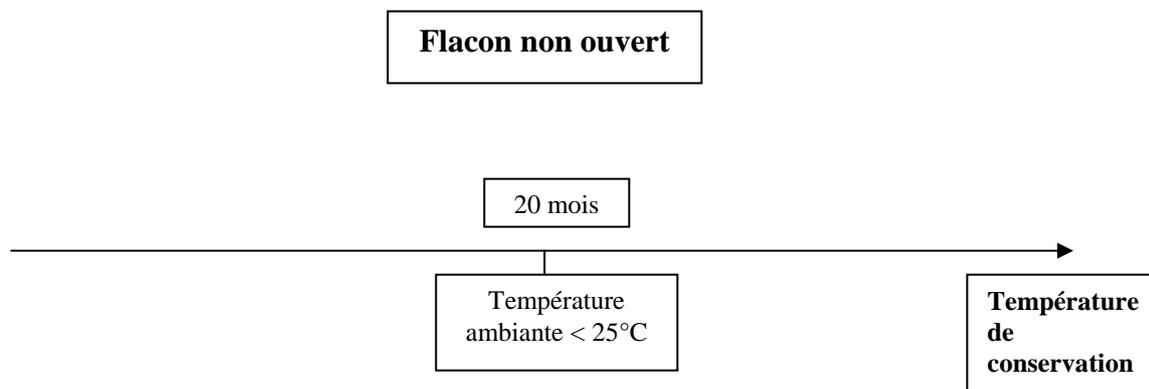


Figure 34 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Paraplatine®

c) Conservation de la solution mère (à l'abri de la lumière)

La solution non diluée est compatible avec les seringues en PP utilisées pour la pompe Intelliject® pendant 8 jours à 25°C. Aucun produit de dégradation n'est détecté [120]. A 4°C, cette solution est stable 5 jours dans le même contenant ou au moins 24 heures à 37°C [105]. Dans une poche de PVC, elle est stable 14 jours à 37°C [62].

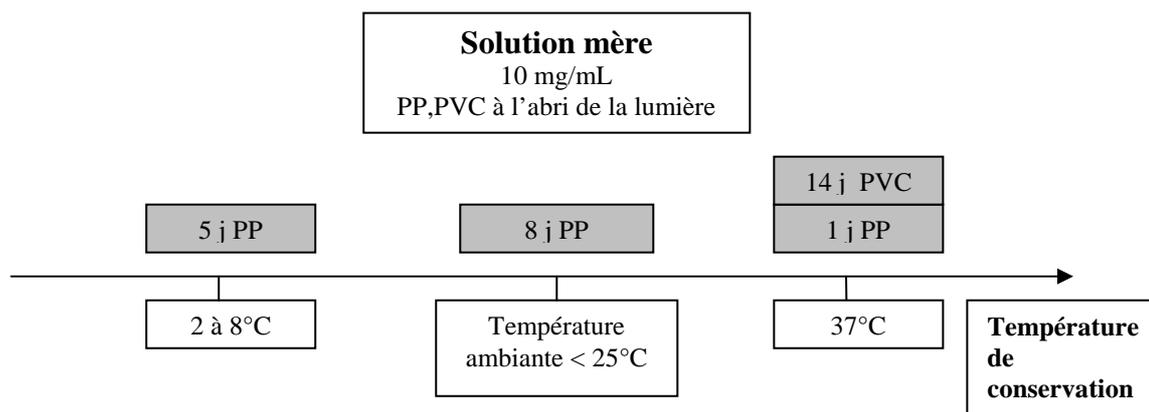


Figure 35 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de Paraplatine®

d) Conservation de la solution diluée dans du G5% selon la concentration

Le carboplatine peut être utilisé pur ou dilué dans une solution de G5% jusqu'à une concentration limite de 0,5 mg/mL. Cette solution diluée dans du G5% peut être conservée au maximum 8 heures à température ne dépassant pas 25°C [6].

Les solutions diluées à **3,2 mg/mL** sont stables au moins un mois à 25°C protégées de la lumière dans des contenants en verre, PE ou PP avec une variation des concentrations inférieure à 2% [92].

Les solutions diluées à **1 mg/mL** sont stables 28 jours à l'abri de la lumière à 4, 22 et 35°C dans des contenants en élastomère (Infusor®), EVA, verre ou PVC [115, 123].

Dans les poches Freeflex®(PP), les solutions diluées à **0,8 mg/mL** sont stables 28 jours à 25°C (exposition à la lumière non précisée) [123].

Beitz [19] a étudié le carboplatine dans 3 contenants différents, le verre, le PVC et le PE basse densité (typeEcoflac® [123]). Des solutions de carboplatine à **0,72 mg/mL** ont été préparées, au réfrigérateur et à température ambiante à l'abri de la lumière, la variation des concentrations est inférieure à 3% après 72 heures.

Des solutions de **0,5, 0,75, 2 et 4 mg/mL** ont été préparées dans des poches de PVC et conservées au réfrigérateur et à 25°C. Toutes les préparations étaient protégées de la lumière, leurs concentrations ont été suivies par HPLC pendant 7 jours et jusqu'à 21 jours pour les concentrations de 0,5 et 4 mg/mL avec une variation des concentrations inférieure à 10% [47].

Dans une poche de PVC, la solution diluée à **6 mg/mL** est stable 14 jours à 37°C à l'abri de la lumière [62]. Dans ce même contenant, les solutions diluées à **2,4 mg/mL** sont stables 9 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière [22].

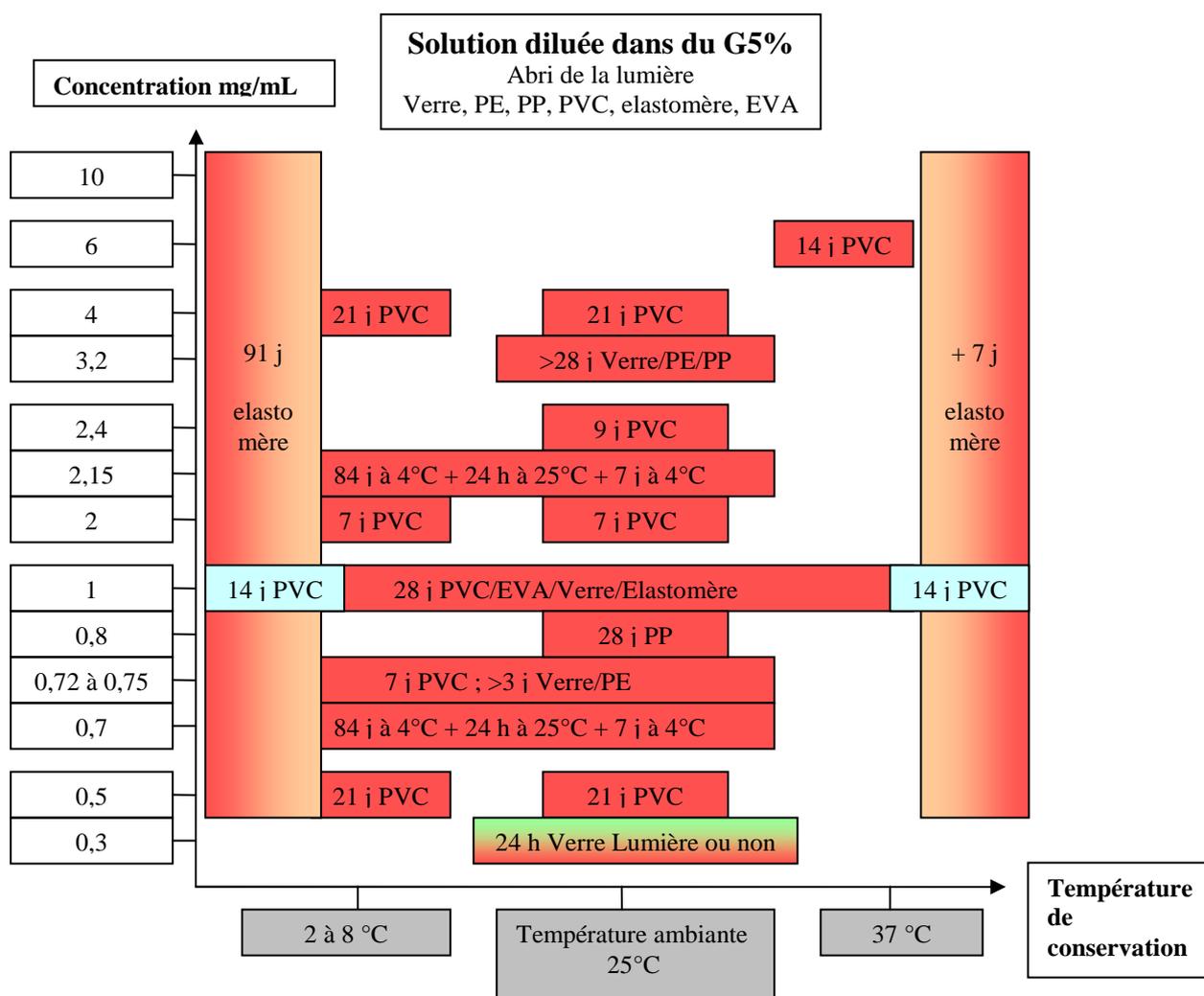


Figure 36 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de carboplatine

Tableau 2 : Stabilité des médicaments génériques du carboplatine

Génériques	Dosage mg sol injectable à 10 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Teva (RCP)	50, 150, 450, 600	Mannitol, EPPI	2 ans TA	G5% ou NaCl 0,9% : 8 h TA
Qualimed (RCP)	50, 150, 450	EPPI	2 ans TA, AL	G5% ou NaCl 0,9% : 3 h TA
Merck (fournisseur)	50, 150, 450, 600	EPPI	2ans TA	0,5, 2, 3,5, 5 mg/mL ; PVC, Verre G5% : 96 h TA ou 4°C NaCl 0,9% : 96 h 4°C, extempo TA
G Gam (RCP)	50, 150, 450	EPPI	2 ans TA, AL sol mère 72 h TA,AL	G5% : 72 h TA, AL NaCl 0,9% : extempo
Faulding (RCP)	50, 150, 450, 600	EPPI	2 ans TA, AL	G5% : 96 h 4°C ; 48 h TA, AL NaCl 0,9% : extempo
Dakota* (Cf détails)	50, 150, 450, 600	EPPI	2ans TA, AL	G5% : 12 h TA
Aguettant (fournisseur)	50, 150, 450	EPPI	18 mois TA, AL	G5% ou NaCl 0,9% : 24 h 4°C, 4 h TA

Une étude complémentaire a été menée par le fournisseur Dakota « Données de stabilité complémentaires aux RCP » étudiant plusieurs conditions pendant 24 heures : Après dilution dans du G5% ou NaCl 0,9% aux concentrations de 0,3 et 2 mg/mL dans des flacons verre incolore ou des poches plastique opaques, les solutions ont été conservées à 4°C à l'abri de la lumière ou à température et lumière ambiantes ou à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Aucune cristallisation, trouble ou précipité n'ont été observés et les pH sont restés relativement stables. Les solutions sont stables 24 heures dans toutes les conditions étudiées sauf pour la solution à 2 mg/mL dans le NaCl 0,9% conservée à température et lumière ambiantes où la perte de principe actif atteint 10%. On peut souligner l'influence de certains facteurs : ainsi le G5% est le solvant de choix, le plastique opaque assure une meilleure protection (96% de la concentration initiale à 24 heures versus 94,5% pour le verre).

C. Oxaliplatine Eloxatine®

DCI	Oxaliplatine
Nom déposé	Eloxatine®
Laboratoires	Sanofi Aventis
Génériques	Merck, Ratiopharm Dakota, Mayne

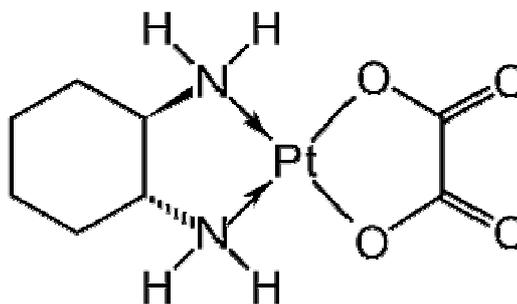


Figure 37 : Formule développée de l'oxaliplatine

1. Généralités

Dans le cadre de l'AMM, l'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon du stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale et le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

L'oxaliplatine possède également d'autres indications dans le cadre de PTT élaborés par l'InCA [4, 5]: carcinomes des voies biliaires (en association avec la gemcitabine) : protocole GEMOX, cancers gastriques localement avancés ou métastatiques, et cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, en association avec l'irinotecan et le 5-fluorouracile (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).

La posologie utilisée est de 85 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 12 cycles, en perfusion IV de 2 à 6 heures.

Eloxatine® se présente sous forme de flacons de solution à diluer pour perfusion dosée à 5 mg/mL ; des flacons de 10 mL (50 mg), 20 mL (100 mg) et 40 mL (200 mg) sont disponibles. L'excipient est l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

Il est vivement recommandé de ne pas injecter la solution pure et de **ne pas la diluer avec des solutions salines ou alcalines** [6]. Le solvant de dilution à utiliser est donc le G5%.

- Exposition la lumière

Il est inutile de protéger la solution de la lumière pendant la durée de perfusion [6].

- Compatibilités

Aluminium

Il est vivement recommandé de ne pas utiliser de matériel contenant de l'aluminium [6].

b) Conservation de la spécialité

Il existe une nouvelle formulation depuis juin 2005, la solution à diluer pour perfusion s'est substituée à la forme poudre pour solution. Les flacons se conservent 3 ans à température ambiante, à l'abri de la lumière dans l'emballage d'origine ; le Vidal recommande de ne pas les congeler [6].

Au cours d'un appel téléphonique du 21 juin 2008, le fournisseur nous a précisé que la stabilité des spécialités n'est pas affectée après 3 cycles de 48 heures de conservation à 5°C.

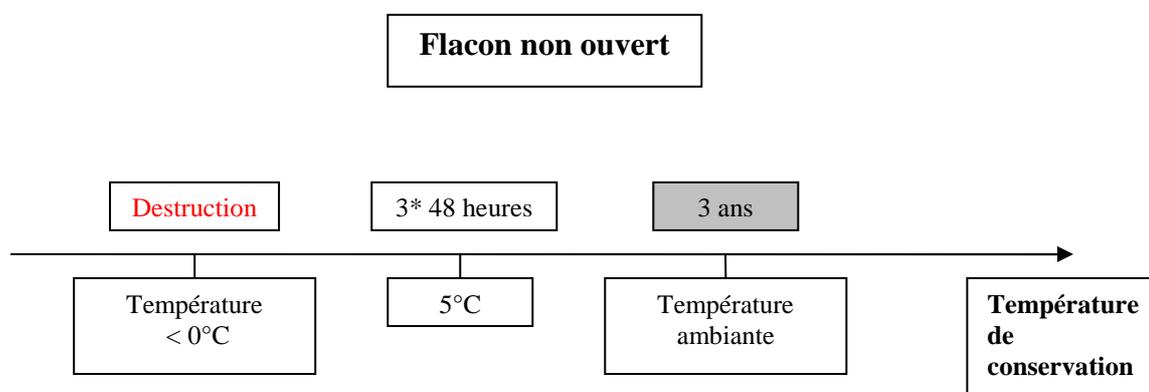


Figure 38 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Eloxatine®

c) Conservation de la solution diluée dans du G5%

La solution doit être diluée dans une poche de 250 ou 500 mL de G5% avant administration afin d'obtenir une concentration comprise entre 0,2 et 0,7 mg/mL. La stabilité a été démontrée pendant 48 heures entre 2 et 8°C ou 24 heures à température ambiante à 25°C pour un intervalle de concentration compris entre 0,2 et 2 mg/mL.

Des solutions d'oxaliplatine à **0,7 mg/mL** diluées dans des poches en polyoléfine ont été préparées et la stabilité a été étudiée pendant 30 jours dans différentes conditions : au réfrigérateur ou à température ambiante, à l'abri de la lumière ou non. Les auteurs concluent à la stabilité de ces solutions dans l'ensemble de ces conditions pendant 30 jours [8].

Stabilis [123] nous donne les données du dossier Freeflex® de chez Fresenius : les solutions diluées à **0,1 mg/mL** dans ces poches en PP sont stables 28 jours au réfrigérateur ou à 25°C.

D'après les dossiers du Cnhim [1], le laboratoire précise que les solutions dosées à 2 mg/mL sont stables 7 jours à 4°C, 23°C et 37°C à l'abri de la lumière. Il indique également

que dans un récipient en verre, les solutions diluées dans une solution de G5%, de concentration comprise entre 0,095 et 0,360 mg/mL, sont stables 8 heures à 23°C à la lumière ambiante. Dans une poche en PVC, les solutions diluées dans du G5% de concentration 0,1 mg/mL, sont stables 5 jours à 23°C à lumière ambiante. Ces données concernent l'ancienne forme lyophilisat d'Eloxatine[®], par prudence nous n'en tiendrons pas compte ici.

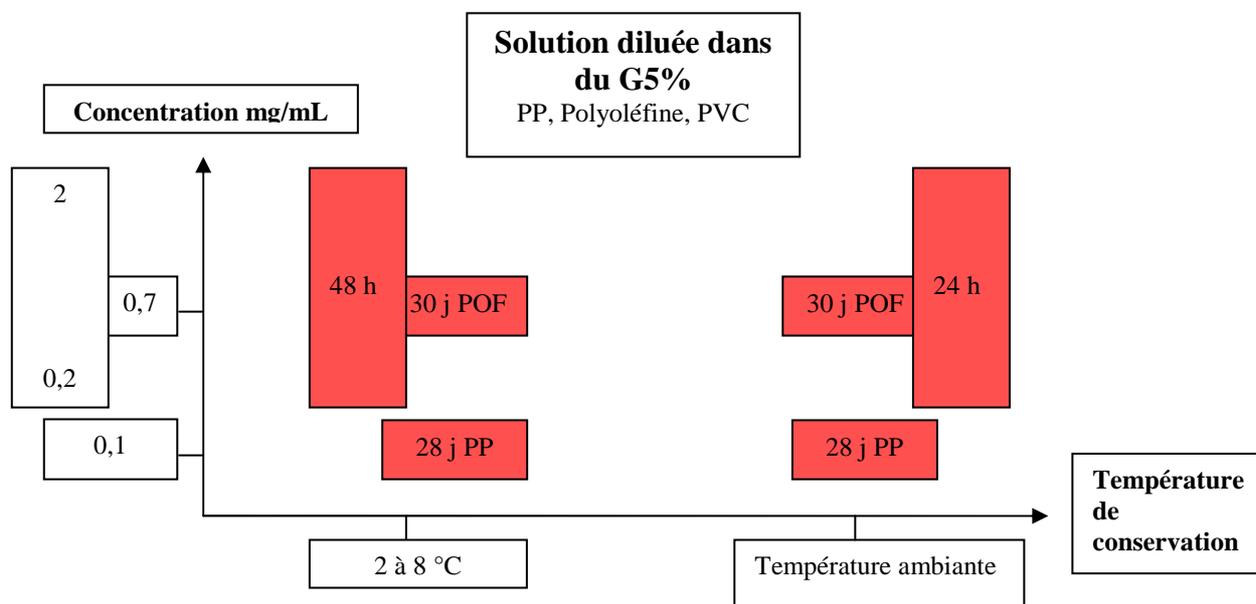


Figure 39 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'oxaliplatine

Tableau 3 : Stabilité des médicaments génériques de l'oxaliplatine

Génériques	Dosage mg Lyophilisats	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution reconstituée (5 mg/mL)	Conservation de la solution diluée Solvant : G5%
Merck (fournisseur)	50 et 100	Lactose monohydraté	3 ans TA (25, 30 et 40°C)	EPPI, G5% 48 h 4° et TA congélation OK	0,2 à 0,7 mg/mL, PVC 48 h 4°C et TA, lum
Ratiopharm (fournisseur)	50 et 100	Lactose monohydraté	2 ans TA		> 0,2 mg/mL ; 24 h 4°C
Dakota (RCP)	50 et 100	Lactose monohydraté	3 ans TA	EPPI extempo	24h 4°C
Mayne (RCP)	50 et 100	Lactose monohydraté	30 mois TA	EPPI extempo	0,2 à 1,3 mg/mL 48 h 4°C

A. **Thiotépa Genopharm®**

DCI	Thiotépa
Nom déposé	Thiotépa Genopharm®
Laboratoires	Génopharm

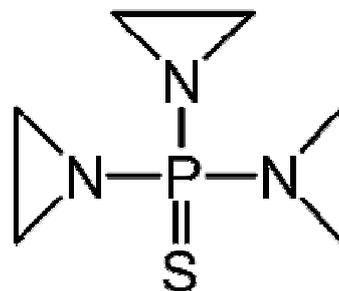


Figure 40 : Formule développée du thiotépa

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement des cancers de l’ovaire, cancers du sein et cancers de la vessie en instillation vésicale.

Les voies IM, IV, intravésicale, intracavitaire peuvent être utilisées. Les posologies sont variables selon les voies d’administration. Par voies IM et IV, la dose habituelle est en général comprise entre 8 et 12 mg/m² par jour et par injection. La dose totale pour une cure varie de 15 à 50 mg selon les protocoles. Il est recommandé d’observer une période de repos de 4 à 6 semaines entre deux cures. Par voie intracavitaire, 10 à 30 mg par injection ; pour les instillations vésicales, des doses de 30 à 40 mg par instillation diluées dans 30 à 60 mL d’EPPI sont utilisées.

Thiotépa Genopharm® est un lyophilisat pour usage parentéral à 15 mg, dont l’excipient est le carbonate de sodium. La spécialité est conditionnée sous azote.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

La dégradation du thiotépa augmente avec la température et en présence de milieux acides, la **réfrigération assure donc une meilleure conservation** [115].

- Solvants

L’équipe de van Maanen a analysé les conditions de dégradation du thiotépa dans des solutions aqueuses ([121] : en présence de NaCl on observe l’apparition de complexes chlorés, cinq produits de dégradation sont détectés en HPLC à un pH inférieur à 6, un produit de dégradation est décelé quand le pH est supérieur à 7 et aucun lorsque le pH est supérieur à

13. En l'absence de chlorure de sodium, aucun produit de dégradation détectable ne se forme quelque soit le pH.

Murray *et al.* [84] a étudié les durées de stabilité de solutions de thiotépa diluées dans le même solvant sur une période de 48 heures. Le lyophilisat a été reconstitué avec 1,5 mL d'EPPI puis différentes concentrations ont été préparées dans des poches de PVC (**0,5, 1 et 3 mg/mL**) et stockées à 8 ou 25°C à la lumière ambiante. La concentration a été déterminée par HPLC, on a recherché également la présence de complexes chlorés et la stabilité était définie pour des concentrations comprises entre 90 et 110% de la concentration initiale et un taux de complexes chlorés inférieur à 0,6%. La quantité de métabolites chlorés formée est inversement reliée à la concentration en thiotépa. Les auteurs concluent que les solutions de thiotépa diluées à 1 et 3 mg/mL dans du NaCl 0,9% stockées dans des poches en PVC sont stables 24 heures à 25°C ou 48 heures à 8°C. Lorsqu'il est dilué à 0,5 mg/mL dans du NaCl 0,9%, le thiotépa n'est pas stable (apparition de complexes chlorés en moins de 8 heures). **Le solvant à privilégier est donc le G5%.**

- pH

La dégradation du thiotépa augmente en présence de milieux acides [115].

- Compatibilités

PVC

Aucune incompatibilité avec le PVC n'a été mise en évidence [115].

b) Conservation de la spécialité

Le flacon est stable entre 2 et 8°C pendant 18 mois. Le fournisseur nous a précisé (par téléphone) qu'il peut être conservé 12 heures à une température inférieure à 25°C.

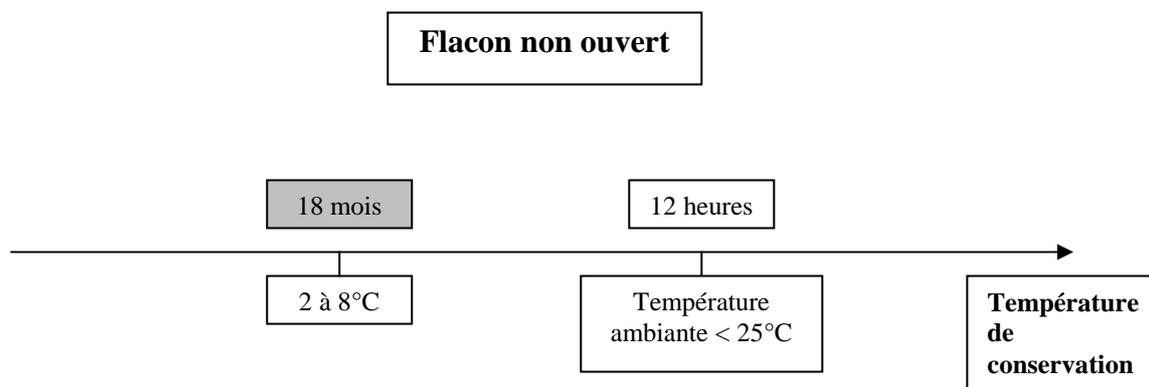


Figure 41 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Thiotépa Genopharm®

c) Conservation de la solution reconstituée

Un dossier technique sur Thiotépa Genopharm[®] (année non précisée, mais postérieure à 2003 d'après les références citées) indique que le flacon doit être reconstitué avec 1,5 à 3 mL d'EPPI afin d'obtenir une concentration comprise entre 5 et 10 mg/mL. Cette solution doit être conservée entre 2 et 8°C et peut alors être injectée directement sans nécessairement être diluée au préalable.

Reconstituée avec 1,5 mL d'EPPI, la solution est stable 28 jours au réfrigérateur ou au congélateur ou 7 jours à température ambiante (données concernant Thiotépa Lederlé[®] forme ancienne plus commercialisée remplacée par la forme actuelle) [115].

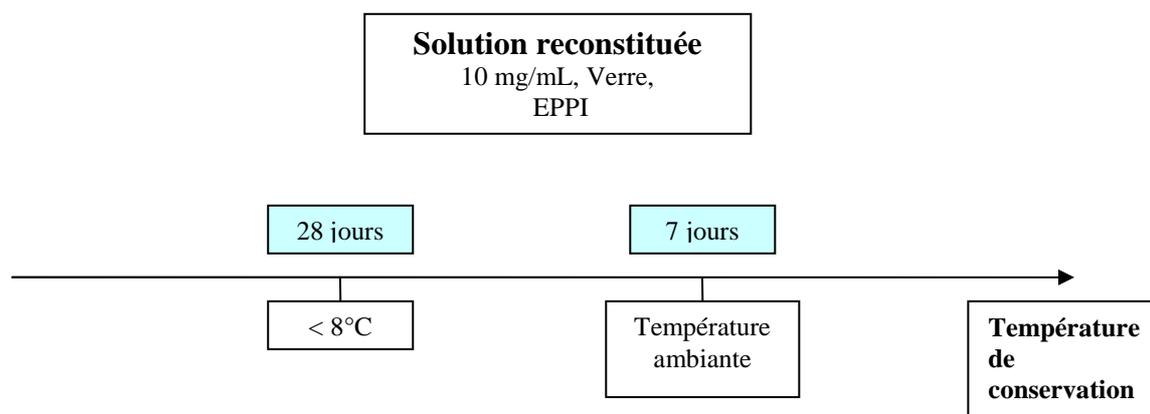


Figure 42 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Thiotépa Genopharm[®]

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

Les modalités de dilution et les données de stabilité de la solution diluée ne sont pas renseignées dans le Vidal. Il est cependant noté pour les instillations vésicales que la dose de 30 ou 40 mg doit être diluée dans 30 à 60 mL d'EPPI (concentrations comprises entre 0,5 et 1,33 mg/mL) [6].

D'après un dossier technique transmis par le fournisseur la dilution est possible dans des solutions de NaCl 0,9%, de G5% ou de Ringer lactate. **La stabilité augmente avec la concentration** : une dégradation de 5% est observée en 8 heures si la concentration est égale à 0,5 mg/mL alors que la dégradation observée n'est que de 3% en 72 heures pour des concentrations de 5 ou 10 mg/mL. Les conditions de stockage et de dilution ne sont toutefois pas précisées.

La plupart des études ont été menées à partir d'une spécialité du laboratoire Immunex qui se présente sous la forme d'un lyophilisat de 15 mg de thiotépa avec les mêmes excipients que ceux de Thiotépa Genopharm[®].

La stabilité du thiotépa a été explorée dans des solutions de G5% [130] à des concentrations de **0,5 et 5 mg/mL**. Ces solutions diluées ont été stockées dans des poches de

PVC ou polyoléfine à 4 ou 23°C à la lumière ambiante pendant 14 jours. Les concentrations ont été mesurées par HPLC. Les résultats sont les suivants : les solutions diluées dans du G5% de thiotépa à 0,5 mg/mL sont stables au maximum 8 heures à 4 ou 23°C ; à la concentration de 5 mg/mL la solution est stable 3 jours à 23°C ou 14 jours à 4°C.

Une autre étude réalisée à partir de Thiotépa Lederlé® est citée dans les dossiers du Cnhim [1] ; elle confirme certaines des données précédentes : dilué dans du G5% à la concentration de **0,5 mg/mL** dans des poches de PVC ou polyoléfine, le thiotépa est stable 8 heures à 4 ou 23°C à l'abri de la lumière ; aux concentrations de 5 et 10 mg/mL et dans les mêmes conditions, le thiotépa est stable 72 heures à 23°C ou 96 heures à 4°C.

On notera que les résultats de Husson [68] s'appuient sur d'anciennes données (antérieures à 1994) et donnent des durées de stabilité relativement longues qui ont été contredites depuis par des études plus récentes, nous n'en tiendrons donc pas compte ici.

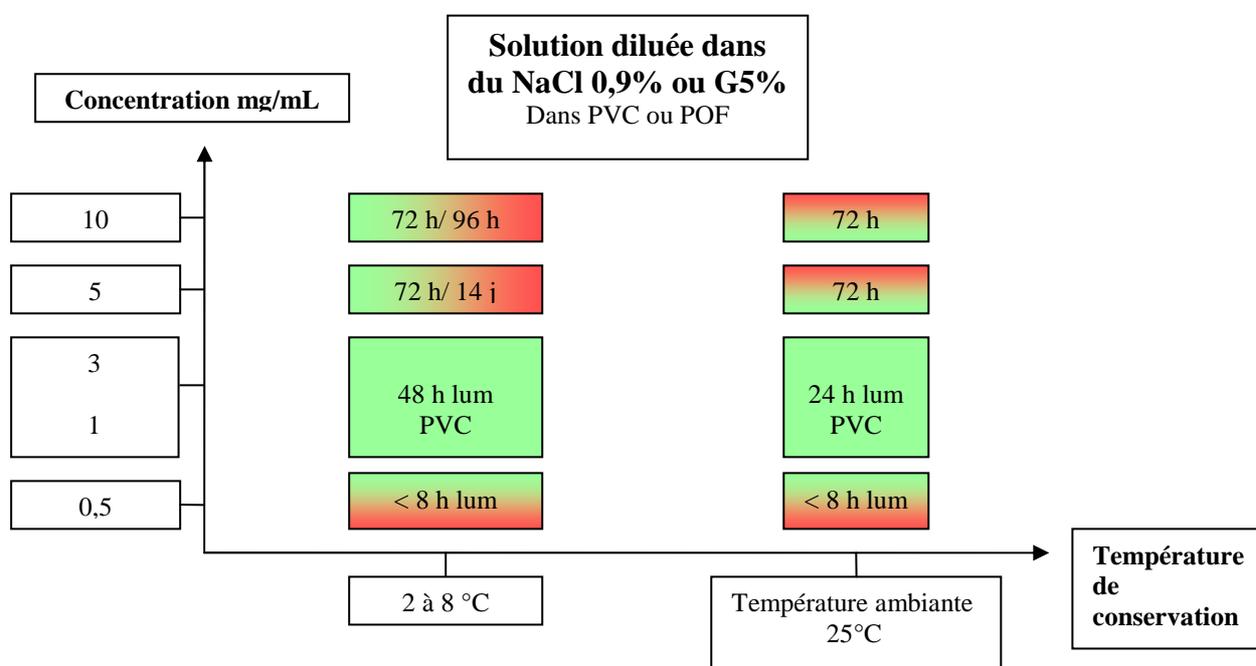


Figure 43 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Thiotépa Genopharm®

A. **Dacarbazine Deticène®**

DCI	Dacarbazine
Nom déposé	Déticène®
Laboratoires	Sanofi Aventis

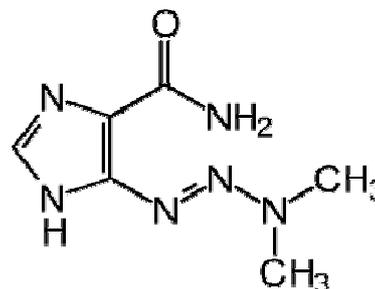


Figure 44 : Formule développée de la dacarbazine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte, des mélanomes malins, des lymphomes hodgkiniens de l'adulte, des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte.

Les posologies varient selon que la dacarbazine est utilisée seule ou en association ; en monothérapie les doses utilisées varient de 2,4 à 4,5 mg/kg de poids corporel par jour pendant 4 à 5 jours. En polychimiothérapie la posologie usuelle est de 250 mg/m² par jour en perfusion IV pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines.

Deticène® se présente sous forme de lyophilisats dosés à 100 mg conditionnés dans des flacons bruns et d'ampoules de 10 mL de solvant (EPPI). Les excipients sont l'acide citrique monohydraté et le mannitol.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

La conservation à une température comprise entre 2 et 8°C permet de diminuer la formation de 2-azahypoxanthine, métabolite de la dacarbazine vraisemblablement responsable de certains de ses effets indésirables comme les nausées et vomissements [19, 55].

- Exposition à la lumière

La lumière a un rôle très important dans la dégradation de la dacarbazine [55, 106], on doit donc protéger la poche de la lumière pendant la perfusion et utiliser une tubulure opaque [6].

Les conditions de stockage et d'éclairage ont été étudiées par méthode HPLC [55] après dilution de Déticène® dans du G5% (concentration de **1,4 mg/mL**) en poches de PVC. Exposée à la lumière ambiante entre 20 et 30°C, la solution diluée n'est plus stable au bout de 3 heures ; en revanche protégée de la lumière (aluminium) elle peut être gardée pendant 72 heures. Conservée entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière la solution est stable au moins 168 heures (99,1% de la concentration initiale) sans variation de couleur ou pH.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons non ouverts se conservent 36 mois à température ambiante (inférieure à 25°C) et à l'abri de la lumière [6].

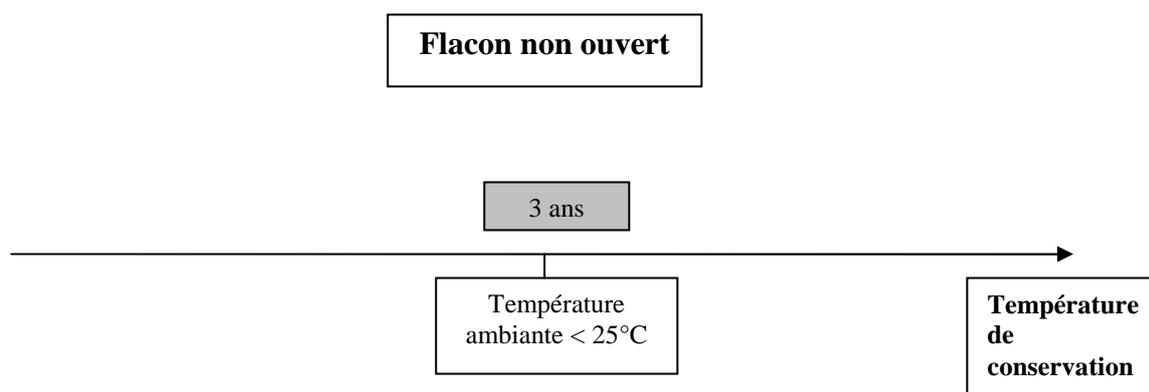


Figure 45 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Déticène®

c) Conservation de la solution reconstituée

Les conditions de stockage et d'éclairage ont été étudiées [55] après reconstitution avec 10 mL d'EPPI sur une durée de 7 jours. Un précipité est observé dans cette solution conservée 24 heures à température ambiante dans le flacon de verre brun d'origine ; au réfrigérateur cette solution vire du jaune au rouge après 96 heures (104,7% de la concentration initiale).

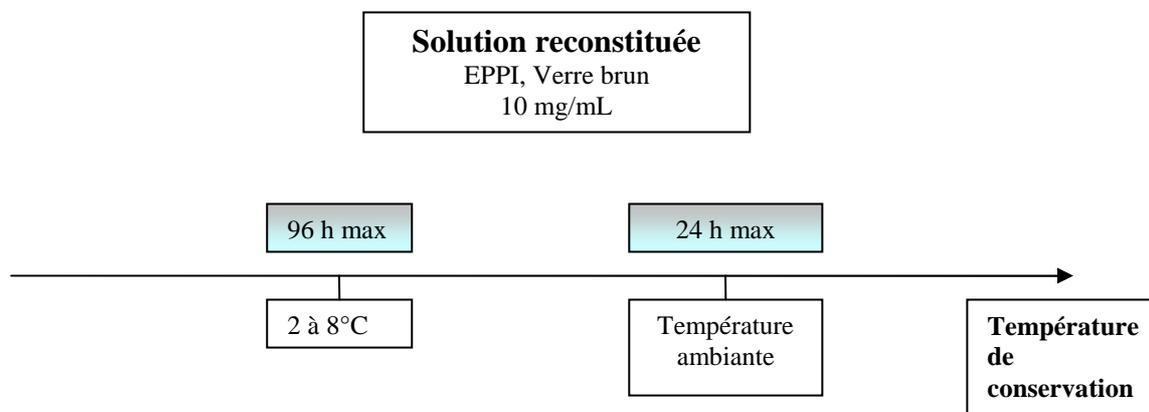


Figure 46 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Déticène®

d) Conservation de la solution diluée

Tout changement de coloration du jaune pâle au rose traduit une décomposition du produit [1, 115].

Beitz [19] a démontré que Déticène® est stable 48 heures après dilution dans du NaCl 0,9% à une concentration de **0,64 mg/mL** à 4 ou 23°C à l'abri de la lumière dans des poches en PE ou PVC ou dans un flacon verre. Les concentrations sont mesurées par HPLC, les variations sont indépendantes du contenant. Cependant l'auteur conseille de ne pas conserver la solution plus de 8 heures à température ambiante pour limiter la formation du produit de dégradation de la dacarbazine.

Stabilis cite une étude qui conclue à la stabilité de solutions diluées à 1,6 mg/mL dans du NaCl 0,9% ou du G5% pendant 30 jours dans des poches en PVC conservées au réfrigérateur [123].

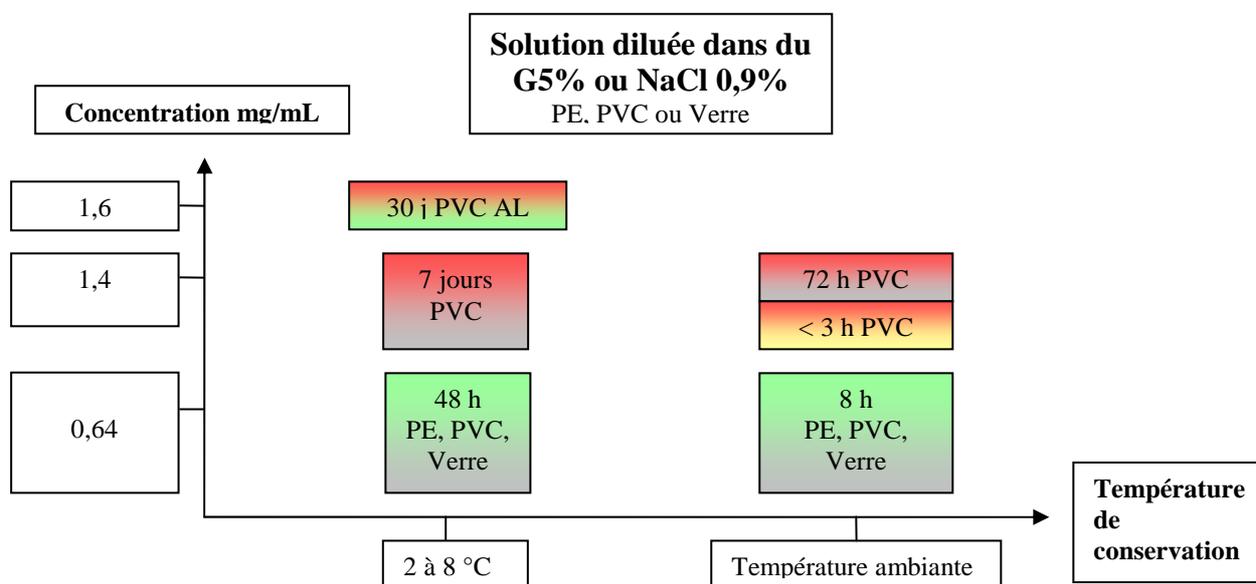


Figure 47 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Déticène®

B. Busulfan Busilvex

DCI	Busulfan
Nom déposé	Busilvex [®]
Laboratoires	Pierre Fabre

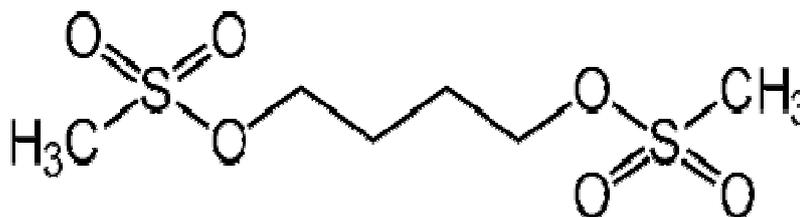


Figure 48 : Formule développée du busulfan

1. Généralités

Ce médicament est utilisé dans le traitement de conditionnement en association au cyclophosphamide en vue d'une greffe conventionnelle de CSH chez l'adulte. Il est également utilisé hors AMM en pédiatrie. La posologie est de 0,8 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures pendant 4 jours, ce qui correspond à 16 perfusions de 2 heures à l'aide d'un cathéter veineux central.

Busilvex[®] se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion de 10 mL d'une concentration de 6 mg/mL de busulfan.

2. Stabilités

a) Compatibilités

Les dossiers du Cnhim [1] précisent que lors de la dilution, en raison de la nature du solvant (N,N-diméthylacétamide (33%) et polyéthylèneglycol 40 (67%, m/m)), le temps de contact avec une seringue en plastique doit être le plus court possible.

b) Conservation de la spécialité

La spécialité doit être conservée entre 2 et 8°C, la stabilité est alors de 2 ans ; il est recommandé de ne pas la congeler [6]. Le fournisseur précise dans un courrier que l'on peut conserver la spécialité 24 heures à température ambiante puis replacer le flacon au réfrigérateur sans altération.

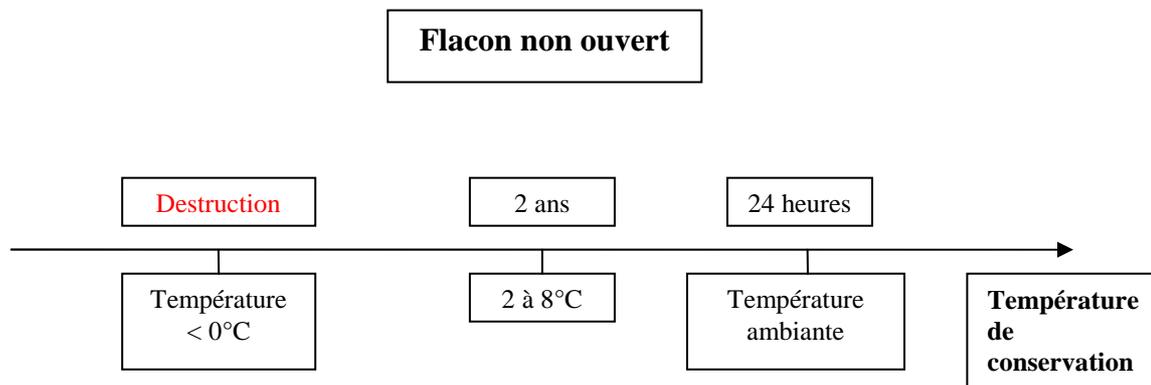


Figure 49 : Synthèse des données de stabilité des ampoules de Busilvex®

c) Conservation de la solution diluée

La solution doit être diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5% de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL, sans utiliser de seringue en polycarbonate (préférer une seringue 3 pièces). La stabilité est de 12 heures entre 2 et 8°C suivies par 3 heures à température ambiante ou de 8 heures à 20°C (+ ou - 5°C) après dilution dans du G5% ou du NaCl 0,9% [6].

Les résultats de Stabilis 3 [123] sont tirés d'un article de Xu de 1996 et sont conformes à ceux de l'AMM. Après dilution dans du NaCl 0,9% ou du G5% dans un contenant en PVC ou polyoléfine la stabilité a été démontrée pour une durée de 8 heures à 23°C lorsque la concentration est de **0,5 mg/mL** ou de 4 heures lorsque la concentration est de **0,1 mg/mL**.

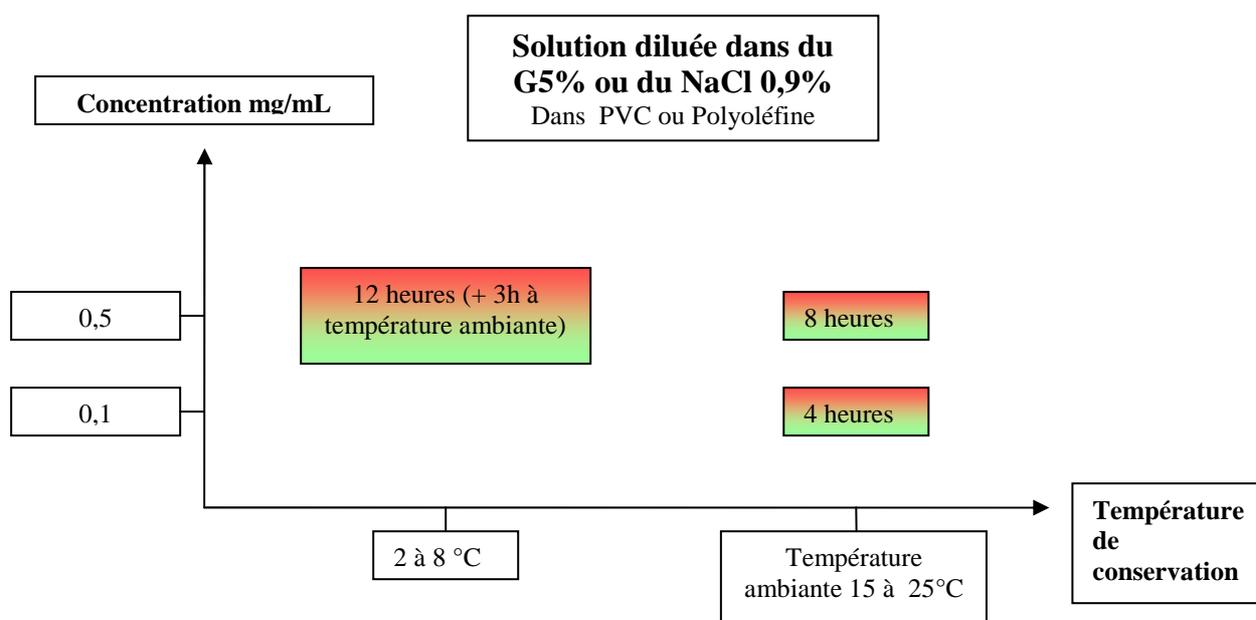


Figure 50 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Busilvex®

C. Mitomycine C Amétycine[®]

DCI	Mitomycine C
Nom déposé	Amétycine [®]
Laboratoires	Sanofi Aventis

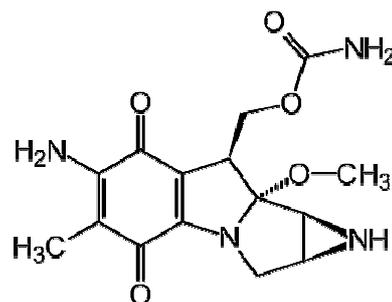


Figure 51 : Formule développée de la mitomycine C

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du colon, du rectum, du sein et leurs métastases. Par voie IV la posologie est de 10 à 15 mg/m² toutes les 4 à 8 semaines.

Amétycine[®] est disponible sous forme de flacons de poudre pour solution injectable dosés à 10 et 20 mg, l'excipient est le NaCl (240 mg/ flacon de 10 mg et 480 mg/flacon de 20 mg). De plus il existe un conditionnement spécifique pour le traitement des tumeurs de la vessie par voie intravésicale (40 mg par semaine), il s'agit d'un flacon de poudre pour solution pour irrigation vésicale dosé à 40 mg.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- pH

Un changement de coloration de la solution du violet au rose peut indiquer une dénaturation de la molécule. Cette dénaturation peut être observée pour un pH inférieur à 6 [6].

La mitomycine se dégrade rapidement en présence de glucose [25], si le pH est inférieur à 5 ou supérieur à 9, ou si la température augmente [123]. Le pH optimal est compris entre 7 et 8 [68].

- Solvants

La mitomycine C est incompatible avec les solutions de G 20% ou les solutions de glucose contenant des chlorures de potassium ou de calcium.

L'EPPI est le solvant de choix ; éviter le glucose non tamponné [97] ; des essais ont été réalisés sur des solutions diluées à **0,05 mg/mL** dans des poches de PVC dans du G5% tamponné ou non : dans le glucose non tamponné, la solution est stable moins de 12 heures à

température ambiante (27°C) ou au réfrigérateur. Dans la solution tamponnée (phosphate de sodium), la mitomycine est stable 15 jours à 25°C et 120 jours à 5°C [97]. En revanche dans le NaCl 0,9% non tamponné, la solution est stable 12 heures au maximum (10% de perte) à 5°C[97].

A cette même concentration dans du NaCl 0,9%, la solution est stable 5 jours à 25°C (contenant non précisé) 43 heures dans du Ringer lactate et seulement 2,6 heures dans du G5%[115]. Ceci nous confirme **l'incompatibilité de la mitomycine avec le glucose.**

- Compatibilités

La dénaturation de la molécule peut être observée en présence d'oxydants ou de réducteurs. Pour cette raison, la perfusion en poche plastique est déconseillée [6].

PVC

La compatibilité de la mitomycine avec le PVC a été testée pendant une durée de perfusion d'une heure à température ambiante à l'abri de la lumière. Aucune perte ou dégradation n'a été décelée par HPLC pour une solution diluée dans du NaCl 0,9% (20 mg/250 mL) [23].

- Exposition à la lumière

La lumière n'a pas d'influence sur la stabilité [115].

- Température

La congélation à -30°C de solutions diluées à 0,6 mg/mL dans du NaCl 0,9%, est possible pendant 4 semaines dans des diffuseurs plastiques avec réchauffement dans un four micro-ondes. Il est cependant important de respecter cette température car à -20°C, une cristallisation irréversible peut survenir [111]. Chauffée à 100°C, la même solution est instable en moins de 30 minutes (24% de perte) [111].

Il faut noter que cette étude a été réalisée avec une spécialité différente d'Amétycine®. Elle nous renseigne toutefois sur la sensibilité à la température de la mitomycine.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons de 10 et 20 mg se conservent 5 ans à température ambiante et à l'abri de la lumière ; les flacons de 40 mg se conservent seulement 24 mois dans les mêmes conditions [6].

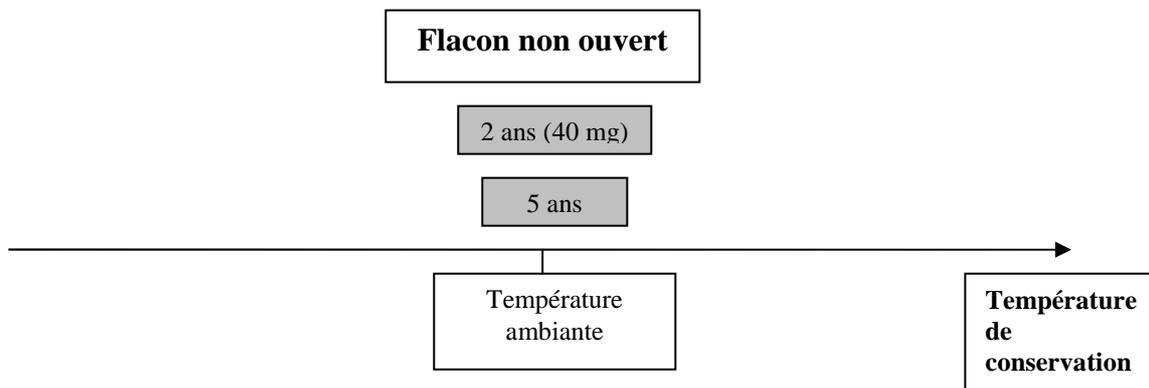


Figure 52 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Amétycine®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le solvant de reconstitution peut être l'EPPI, le NaCl 0,9% ou le G5% de façon à obtenir une concentration de 0,4 mg/mL (25 mL pour 10 mg et 50 mL pour 20 mg). Après reconstitution avec l'EPPI la solution peut être conservée 24 heures entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière ; si les autres solvants sont utilisés, la dilution doit être extemporanée [6].

Pour la forme à 40 mg, le solvant préconisé est l'EPPI ou le NaCl 0,9% ; 40 mL sont utilisés pour obtenir une solution à 1 mg/mL qui doit être utilisée immédiatement pour l'instillation vésicale sans dilution préalable [6].

Les données relatives à la stabilité de la solution reconstituée citées par Trissel [115] concernent une autre spécialité aux excipients différents, nous n'en tiendrons donc pas compte ici.

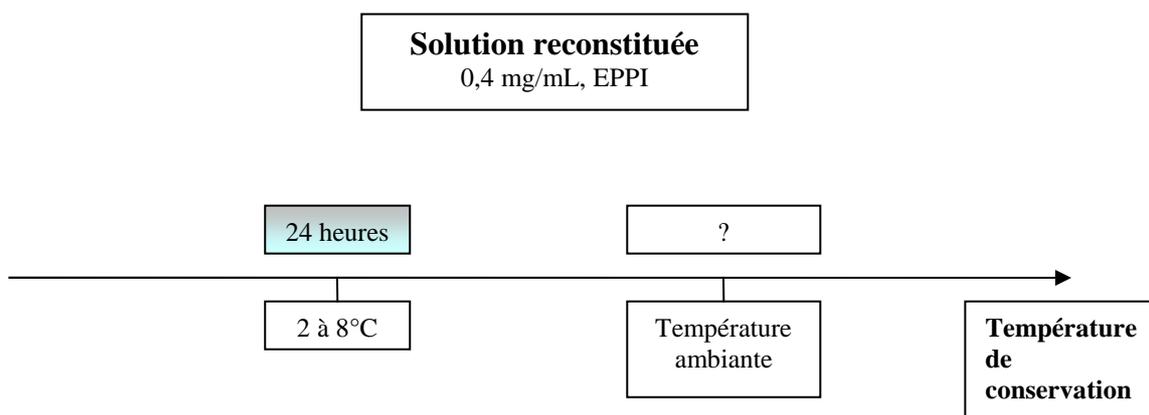


Figure 53 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Amétycine®

d) Conservation de la solution diluée selon le solvant

EPPI

Les solutions pour instillations intravésicales (**0,6 ou 0,8 mg/mL** dans l'EPPI) sont stables 4 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière. Pour la concentration de 0,6 mg/mL, le stockage à 4°C est possible au moins 4 jours mais pour des concentrations supérieures un précipité apparaît après 24 heures [17].

Diluée à **0,5 mg/mL** en seringue PP, à l'abri de la lumière, la solution de mitomycine est stable 28 jours à 4°C ou 7 jours à 25°C [123].

NaCl 0,9%

La dilution dans le NaCl 0,9% est non recommandée car une dégradation ou un précipité peuvent apparaître [17]. A **0,04 mg/mL**, la solution est stable 126 heures dans un récipient en verre ou en PVC lorsqu'elle est conservée à 4°C [115].

Ringer lactate

Les solutions à **0,02 mg/mL** sont stables 142 heures ou 143 heures respectivement dans le PVC et le verre à 25°C ; les solutions à **0,04 mg/mL** sont stables 370 heures dans le PVC et 480 heures dans le verre à 4°C [115].

G5%

Les solutions à **0,02 mg/mL** sont stables 7 heures ou 3 heures respectivement dans le PVC et le verre à 25°C ; les solutions à **0,04 mg/mL** sont stables 23 heures dans le PVC et 24 heures dans le verre à 4°C [115].

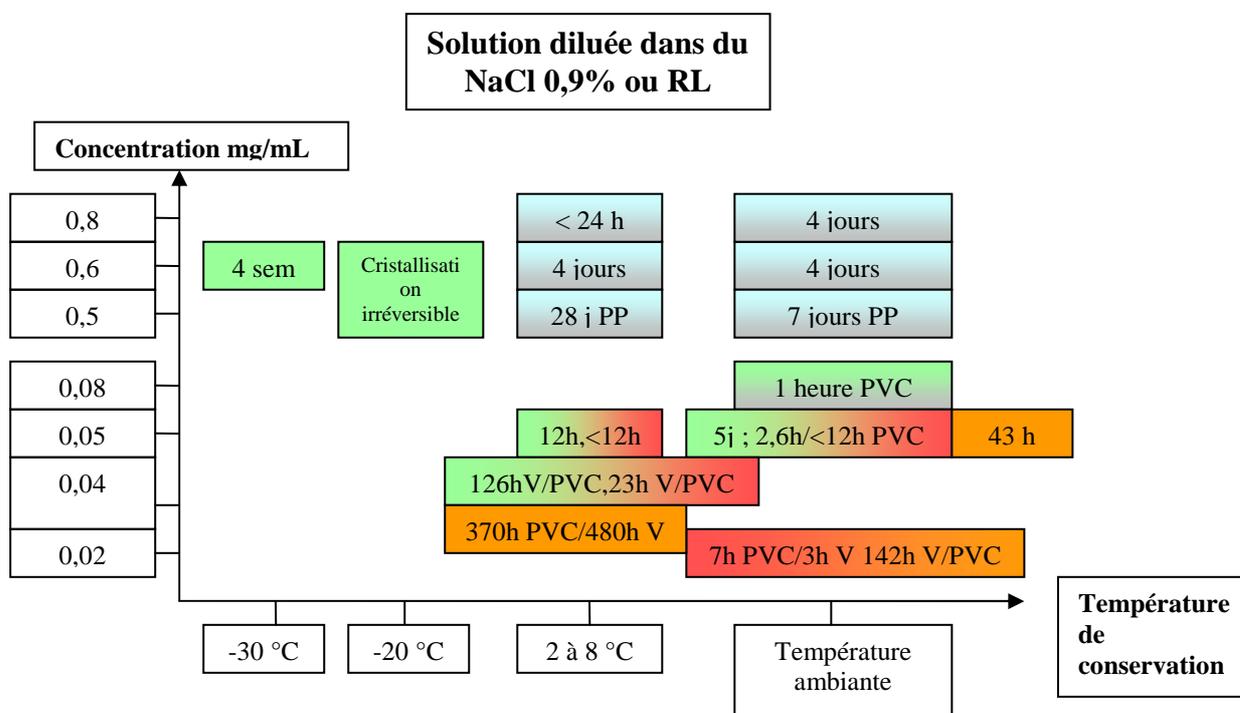


Figure 54 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Amétycine®

Agents intercalants

Anthracyclines

Cette famille d'antibiotiques s'intercale entre deux paires de bases de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérases II et provoquant ainsi des coupures de l'ADN, les anthracyclines ont donc une activité anti-topoisomérase II. Par ailleurs, elles provoquent la formation de radicaux libres.

A. Doxorubicine ou Adriamycine Adriblastine®

DCI	Doxorubicine = Adriamycine
Nom déposé	Adriblastine®
Laboratoires	Pfizer
Génériques	Dakota, G Gam, Ebewe, Teva

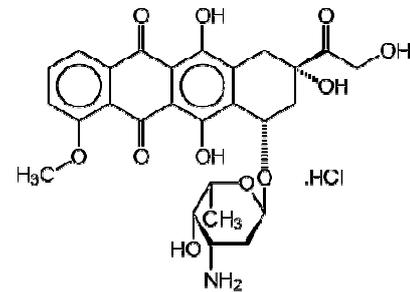


Figure 55 : Formule développée de la doxorubicine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement des cancers du sein, des ostéosarcomes, des sarcomes des tissus mous, des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, des tumeurs solides de l'enfant, des cancers du poumon, des leucémies aiguës et chroniques, des cancers de la vessie, des cancers de l'ovaire, des cancers de l'estomac.

La posologie moyenne est de 40 à 75 mg/m² par cycle toutes les 3 et 4 semaines. Une dose totale maximale de 550 mg/m² ne doit pas être dépassée. La doxorubicine est administrée en perfusion de 3 à 5 minutes. La dose peut être répartie sur 2 à 3 jours.

Adriblastine® existe à la fois sous forme de lyophilisat pour usage parentéral (10 et 50 mg) et de solution injectable pour perfusion (10 et 50 mg ; 2 mg/mL). Les excipients du lyophilisat sont le lactose et le parahydroxybenzoate de méthyle. Ceux de la solution injectable sont le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

La solution reconstituée ou prête à l'emploi peut être diluée dans du NaCl 0,9% ou du glucose 5% ou 10% [6].

Dans le Ringer lactate, les solutions diluées à **0,1 mg/mL** dans un contenant en verre sont stables moins de 2 jours à 25°C à l'abri de la lumière [115].

- Température

La congélation à -20°C de solutions diluées à 1,4 mg/mL dans du NaCl 0,9% ou du G5% est possible dans un contenant en PVC pendant 30 jours [115, 123].

Les solutions diluées à 1 mg/mL dans du NaCl 0,9% peuvent être congelées à -20°C pendant au moins 2 semaines puis réchauffées par micro-ondes [74].

Wood [128] confirme que la congélation est possible pendant 43 jours pour des solutions diluées à 0,1 mg/mL dans du G5% ou du NaCl 0,9% dans un contenant en PVC ; ces solutions sont également stables pendant 43 jours à 4°C.

- Exposition à la lumière

La **doxorubicine est photosensible** [115], la photodégradation de la doxorubicine est inversement proportionnelle à sa concentration et elle est accélérée par une augmentation du pH. Pour des concentrations supérieures ou égales à 0,5 mg/mL, il n'est pas nécessaire de prendre de précautions vis-à-vis de la lumière [127].

Après 24 heures à température et lumière ambiantes, les solutions diluées à **0,01 et 0,02 mg/mL** perdent 2 à 5% de leur concentration respectivement dans le G5% et le NaCl 0,9% [115].

- pH

Le pH de stabilité optimale est de 4 [123].

- Compatibilités

Aluminium

La doxorubicine en contact pendant une longue période avec de l'aluminium prend une coloration noire ; il est tout de même possible d'utiliser des aiguilles contenant de l'aluminium pour les prélèvements [115].

Nylon

La filtration sur du nylon est déconseillée en raison d'une adsorption importante [115, 123].

PVC

La doxorubicine est légèrement adsorbée sur le PVC notamment lorsque la dilution est faite dans le NaCl 0,9%, cependant aux concentrations utilisées les pertes sont négligeables (< 8% après 8 jours pour une concentration de 0,1 mg/mL) [115].

La doxorubicine diluée dans du G5% à **0,18 mg/mL** et conservée à température et lumière ambiantes est plus stable dans le PVC (> 48 heures) que dans le verre (40 heures) [25, 115].

EVA

Rochard a étudié la compatibilité de la doxorubicine avec les contenants en EVA. Des solutions diluées à **0,5 et 1,25 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% ont été conservées à 4, 22 ou 35°C. Les solutions ont été conservées à l'abri de la lumière pendant 28 jours. Pour la dilution à **1,25 mg/mL**, la stabilité est démontrée pendant 28 jours à 4 et 22°C et pendant 7 jours à 35°C. A **0,5 mg/mL**, les solutions sont stables 14 jours à 4 et 22°C et 7 jours à 35°C ; sauf pour le G5% où la stabilité est de 28 jours à 4°C [100, 115, 123].

Elastomère

Dans les réservoirs élastomériques Infusor[®] les solutions diluées à **0,2 mg/mL** dans le NaCl 0,9% se conservent 34 jours au réfrigérateur ou 9 jours à température ambiante [115].

b) Conservation de la spécialité

Les lyophilisats se conservent 3 ans à température ambiante à l'abri de la lumière. Les solutions injectables se conservent 2 ans au réfrigérateur à l'abri de la lumière [6].

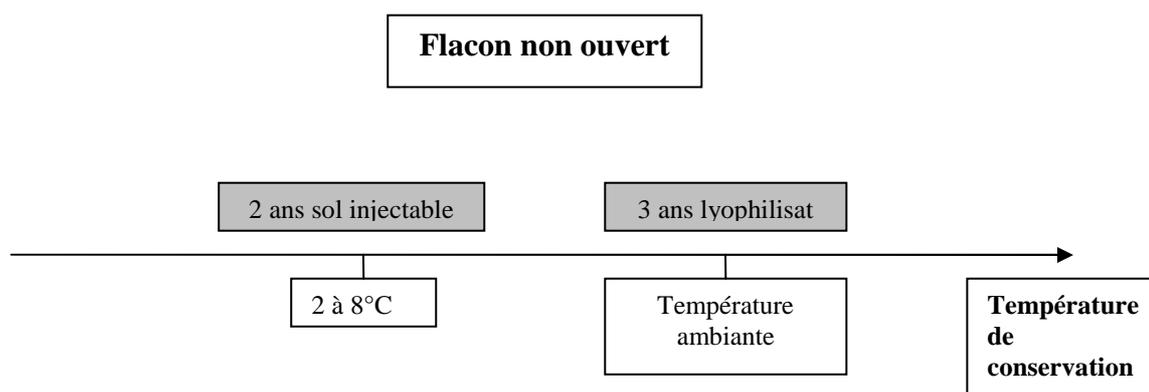


Figure 56 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Adriblastine[®]

c) Conservation de la solution reconstituée à 2 mg/mL

Le Vidal préconise une reconstitution des lyophilisats de doxorubicine avec de l'EPPI [6].

Dans ces conditions, Hoffman a déterminé la stabilité pendant 6 mois à 4°C ou 1 mois à -20°C sans perte de principe actif [66]. Si cette solution est placée dans une seringue en PP elle est stable 43 jours 4°C [128].

En cas de reconstitution dans du NaCl 0,9%, les solutions placées dans un réservoir élastomérique (Homepump®) peuvent être conservées 48 heures à l'abri de la lumière à 4°C ou 24 heures à température ambiante [115, 123]. Dans une cassette pour pompe portable, cette solution reconstituée est stable 14 jours à 3 et 23°C [115]. Cette solution conservée dans un récipient en verre ou PP, est stable 124 jours à 4 ou 23°C à la lumière [123].

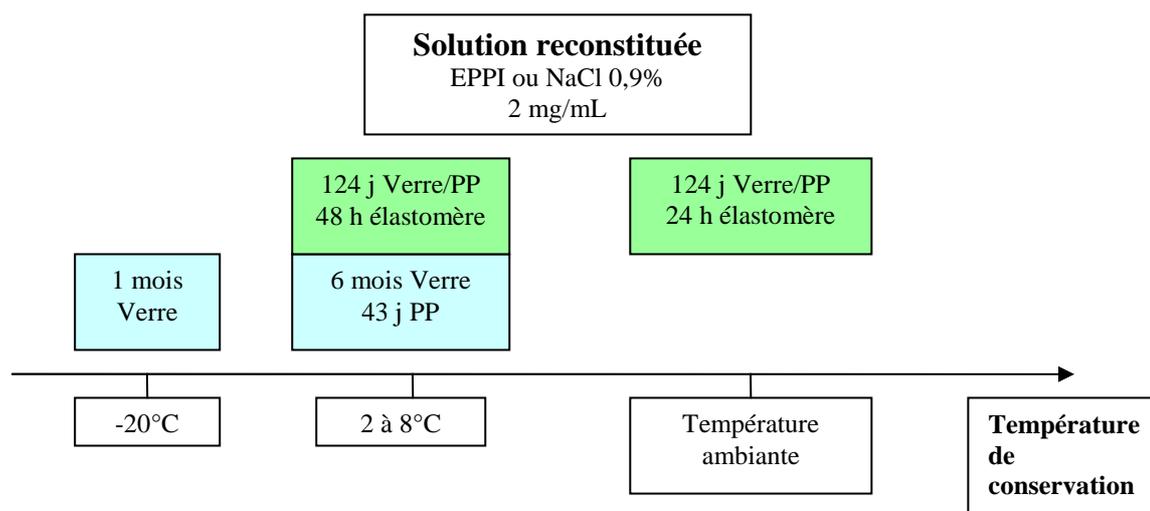


Figure 57 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées d'Adriblastine®

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

A **0,02 mg/mL** dans le NaCl 0,9%, les solutions se conservent 24 heures au réfrigérateur ou à température et lumière ambiantes dans un contenant en PE. Dans le G5%, ces solutions sont stables 8 jours à 4 ou 22°C à l'abri de la lumière [123].

Diluées à **0,04 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5%, les solutions sont stables 7 jours au réfrigérateur à l'abri de la lumière dans un contenant en PVC [48].

Diluées dans le même contenant et dans le NaCl 0,9% à **0,1 mg/mL**, les solutions sont stables 24 jours conservées à 25°C, l'exposition à la lumière n'est pas précisée [128]. Dans le même contenant et à la même concentration dans le G5% ou le NaCl 0,9% les solutions diluées se conservent 8 jours au réfrigérateur ou à température ambiante [123].

Dans les poches Ecoflac® (PE), les solutions diluées à **0,1 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% sont stables 8 jours à 4 ou 25°C à l'abri ou non de la lumière [123].

A **0,1 mg/mL** dans le G5%, les solutions se conservent 28 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière dans un contenant en PP [123].

Dans les poches Freeflex[®] (PP), la stabilité de solutions diluées à **0,2 mg/mL** dans le NaCl 0,9% a été démontrée pendant 28 jours au réfrigérateur et à température ambiante ; l'exposition à la lumière n'est pas précisée[123].

A **1 mg/mL** dans le NaCl 0,9%, les solutions se conservent 124 jours dans un récipient en PP à 4°C à l'abri de la lumière ou 23°C à la lumière [123]. A cette même concentration dans le même solvant, les solutions sont stables 14 jours à température ambiante dans le PVC [68, 125].

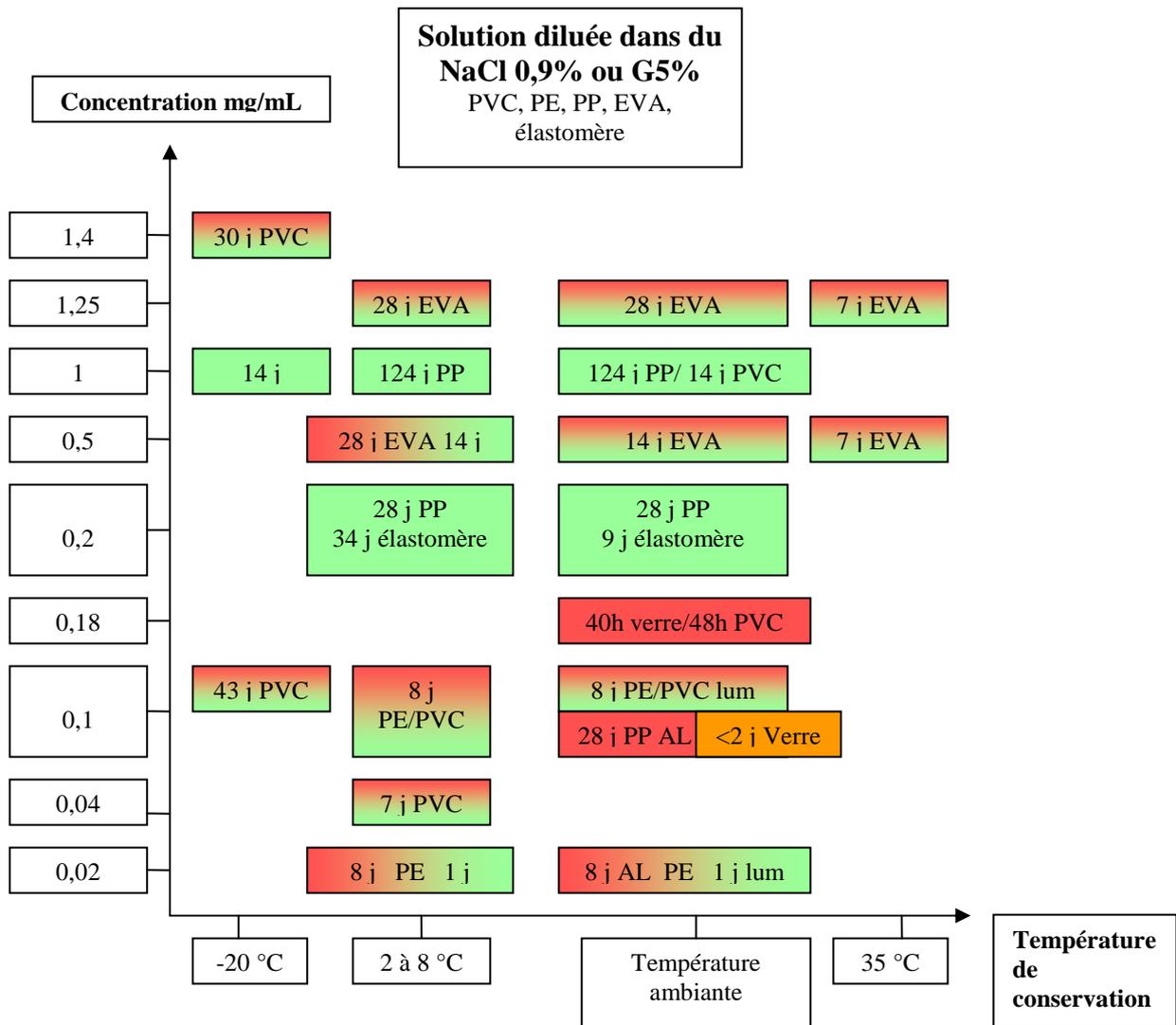


Figure 58 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de doxorubicine

Tableau 4 : Stabilité des médicaments génériques de la doxorubicine

Génériques	Dosage mg	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution reconstituée 2 mg/mL	Conservation de la solution diluée
Dakota (fournisseur)	Lyophilisats 10 et 50	Lactose	36 mois TA, AL	EPPI 7 j TA, lum 14 j 4°C	0,5 mg/mL EPPI, NaCl 0,9%, G5% 24 h TA, lum
G Gam (RCP)	Sol injectables 10 et 50	NaCl, HCl, EPPI	24 mois 4°C, AL		NaCl 0,9%, G5% 24 h TA
Ebewe (RCP)	Sol injectables 10, 50 et 200	NaCl, HCl, EPPI	24 mois 4°C, AL		NaCl 0,9%, G5% 28 j 4°C 4 j TA, AL
Teva (RCP)	Sol injectables 10, 20, 50, 200	NaCl, HCl, EPPI	36 mois 4°C, AL		NaCl 0,9%, G5% 0,05 ; 5 mg/mL 7 j TA, AL

B. Doxorubicine liposomale pégylée Caelyx®

DCI	Doxorubicine liposomale pégylée
Nom déposé	Caelyx®
Laboratoires	Schering Plough

1. Généralités

Caelyx® est une nouvelle formulation de doxorubicine sous forme liposomale pégylée. La pégylation protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire mononucléaire, ce qui augmente leur durée de présence dans le sang. Ce médicament est indiqué :

- en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté
- dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- dans le traitement du sarcome de Kaposi associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 et présentant des lésions cutané-muqueuses ou viscérales étendues.

Il s'administre en perfusion de 60 à 90 minutes à la posologie de 50 mg/m² toutes les 4 semaines dans les cancers du sein et de l'ovaire. Dans le sarcome de Kaposi, la posologie est de 20 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines.

Caelyx® est une suspension injectable dosée à 2 mg/mL, des flacons de 20 et 50 mg sont disponibles. Les excipients sont le sel sodique de α -(2-[1,2-distéaroyl-sn-glycero(3)phosphooxy]éthylcarbomoyl)- ω -méthoxypoly(oxyéthylène)-40(MPEG-DSPE), la phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja (HSPC), le cholestérol, le sulfate d'ammonium, le saccharose, l'histidine, l'EPPI, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 2 ans au réfrigérateur, le Vidal recommande de ne pas les congeler [6]. Le fournisseur précise dans le dossier pharmacien que la spécialité peut être conservée 7 jours à température ambiante.

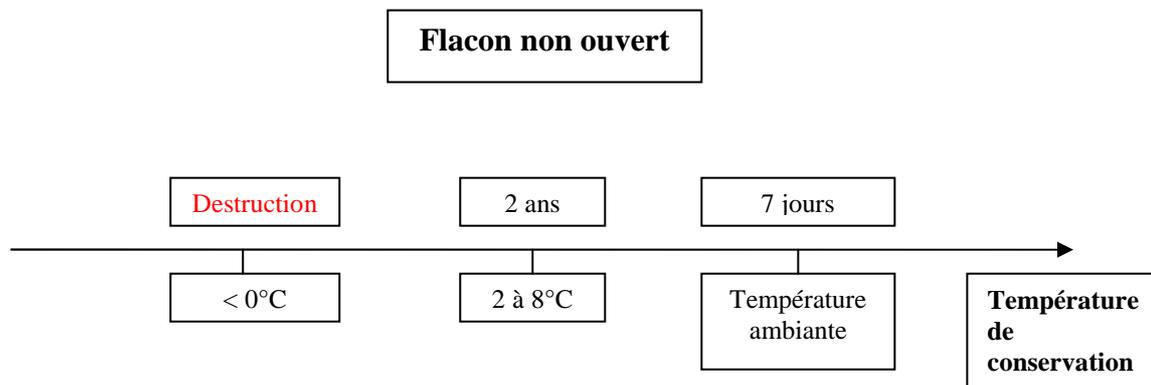


Figure 59 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Caelyx[®]

b) Conservation de la solution diluée

La solution doit être diluée dans du G5% avant administration, pour des doses inférieures à 90 mg la dilution s’effectue dans un volume de 250 mL ; pour une dose supérieure à 90 mg on utilise un volume de 500 mL. Il est conseillé de ne pas utiliser d’autres solvants que le G5% car il existe un risque de précipitation [6].

Après dilution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C [6]. La concentration de l’étude n’est pas précisée, cependant on peut supposer qu’elle est conforme à l’AMM et aux recommandations de dilution. Cette solution liposomale ne doit pas être filtrée [115].

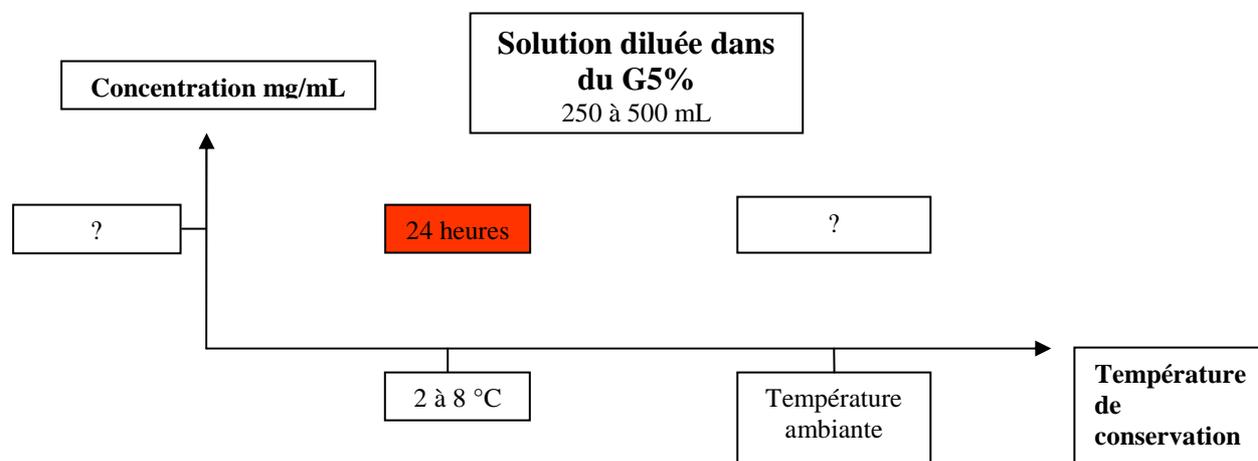


Figure 60 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Caelyx[®]

C. Dispersion liposomale de doxorubicine Myocet®

DCI	Doxorubicine liposomale
Nom déposé	Myocet®
Laboratoires	Cephalon

1. Généralités

Myocet® est une forme liposomale de doxorubicine, chez l'animal la doxorubicine encapsulée dans des liposomes réduit la distribution vers le cœur et la muqueuse gastro-intestinale ce qui permettrait de réduire les effets indésirables. En association au cyclophosphamide, ce médicament est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme, en première ligne. La posologie est de 60 à 75 mg/m² toutes les 3 semaines administré en perfusion IV d'une heure.

Myocet® se présente sous forme de poudre et pré-mélanges pour solution à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion. Il s'agit donc d'un ensemble de trois flacons :

- un flacon de doxorubicine dont l'excipient est le lactose,
- un flacon de liposomes pour perfusion dont les excipients sont la lécithine d'œuf, le cholestérol, l'acide citrique, le NaCl et l'EPPI,
- un flacon de solution tampon constituée de carbonate de sodium et d'EPPI.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 18 mois au réfrigérateur [6].

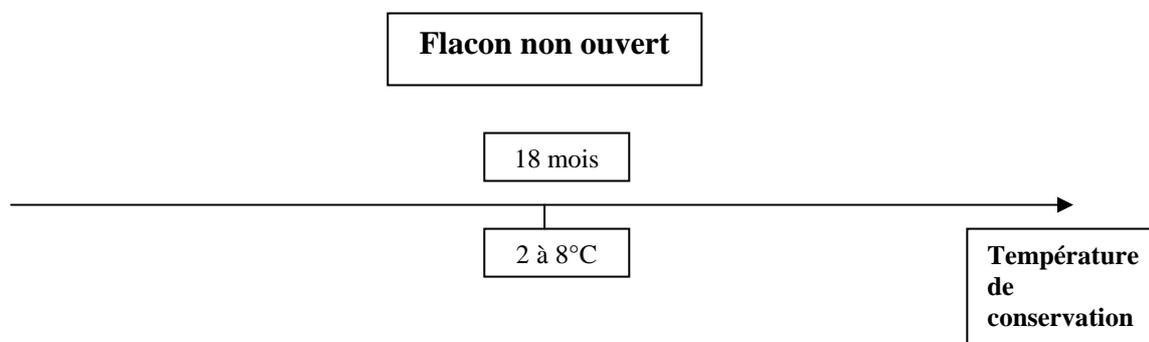


Figure 61 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Myocet®

b) Conservation de la solution reconstituée

Chaque flacon de doxorubicine est reconstitué avec 20 mL de NaCl 0,9%, chauffer le flacon au bain marie ou au bloc chauffant 10 minutes. Il est nécessaire d'ajuster le pH des liposomes en ajoutant 1,9 mL de solution de liposomes dans le flacon de solution tampon. La dernière étape consiste à ajouter les liposomes au pH ajusté dans le flacon de doxorubicine. Cette préparation reconstituée est dosée à 2 mg/mL et doit être diluée avant administration. La stabilité du produit reconstitué a été démontrée jusqu'à 8 heures à 25°C et jusqu'à 5 jours entre 2 et 8°C [6].

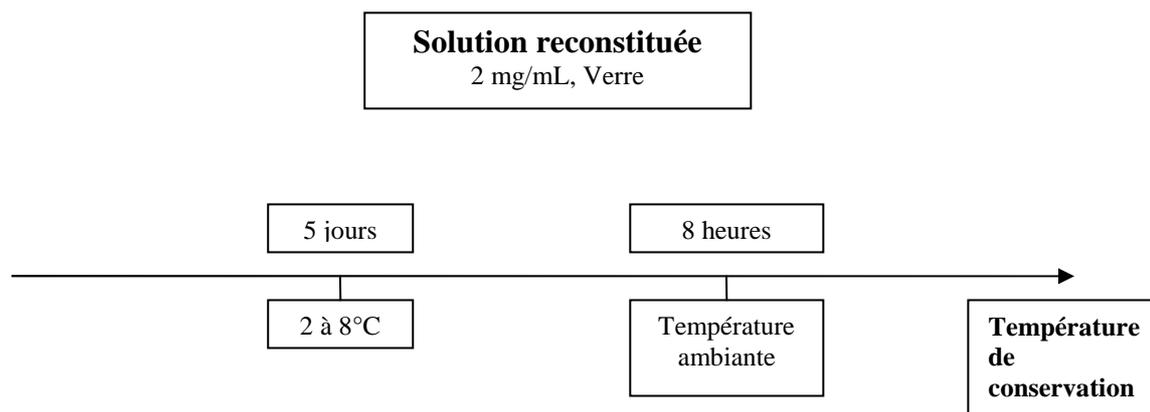


Figure 62 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Myocet®

c) Conservation de la solution diluée

La solution reconstituée est ensuite diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5% afin d'obtenir un volume final de 40 à 120 mL pour 50 mg soit une concentration de 0,4 à 1,2 mg/mL [6].

D'après le dossier pharmacien envoyé en 2005, une étude a été menée sur la stabilité des poches entre 2 et 8°C pendant 48 heures après dilution dans le NaCl 0,9% ou le G5% à une concentration de 1 mg/mL. La stabilité a été démontrée dans toutes ces conditions. Le contenant utilisé était une poche du laboratoire Abbott mais le matériau n'est pas précisé.

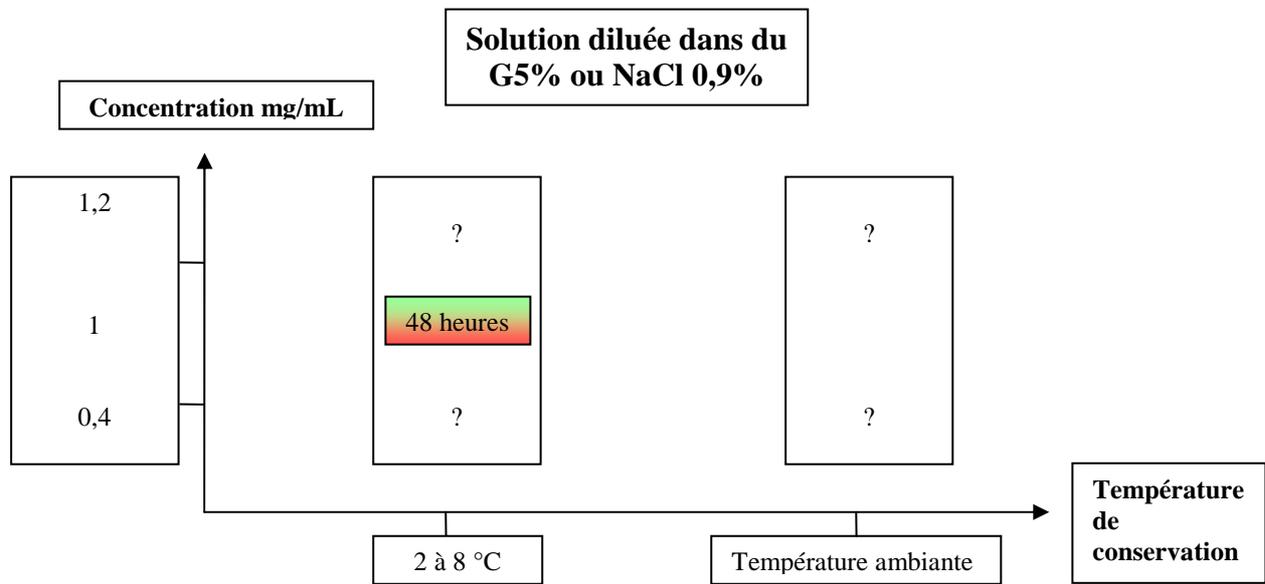


Figure 63 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Myocet®

D. Daunorubicine Cerubidine®

DCI	Daunorubicine
Nom déposé	Cerubidine®
Laboratoires	Sanofi Aventis

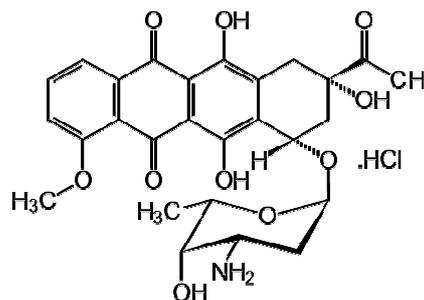


Figure 64 : Formule développée de la daunorubicine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des leucémies aiguës, des leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë.

La posologie varie en fonction des indications, de 30 à 60 mg/m² pendant 3 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose totale de 600 mg/m² chez l'adulte. On administre Cerubidine® par voie IV stricte en perfusion rapide.

Cerubidine® est une poudre pour solution injectable dosée à 20 mg dont l'excipient est le mannitol.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Exposition à la lumière

La **photodégradation de la daunorubicine** est inversement proportionnelle à sa concentration et elle est accélérée par une augmentation du pH [127]. Ainsi pour une concentration supérieure à 0,5 mg/mL, il n'est pas nécessaire de protéger la solution de la lumière.

- Température

La stabilité des solutions diluées à **0,1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% a été démontrée pendant 43 jours à -20, 4 et 25°C dans des poches de PVC à l'abri de la lumière [128]. La température n'a donc pas d'influence sur la stabilité de ces solutions.

- Solvants

A **0,1 mg/mL**, les solutions diluées dans du G5%, du NaCl 0,9% ou du Ringer lactate sont stables au moins 28 jours (moins de 5% de perte de concentration) à 25°C à l'abri de la lumière dans une seringue PP [115, 123].

- pH

La stabilité de la daunorubicine est pH dépendante ; le pH de stabilité optimale est compris entre 4,5 et 5,5. Par exemple les solutions diluées à **0,02 mg/mL** sont plus stables dans le G5% (pH 4,4 ; 108 heures) que dans le NaCl 0,9% (pH 6,2 ; 80 heures) [68] pour un pH supérieur à 8, la dégradation de la daunorubicine est visible par une modification de la couleur vers le violet [115].

- Compatibilités

Aluminium

Une incompatibilité avec les aiguilles contenant de l'aluminium a été mise en évidence (apparition d'une coloration noire) [115].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 18 mois à température ambiante ne dépassant pas 25°C [6].

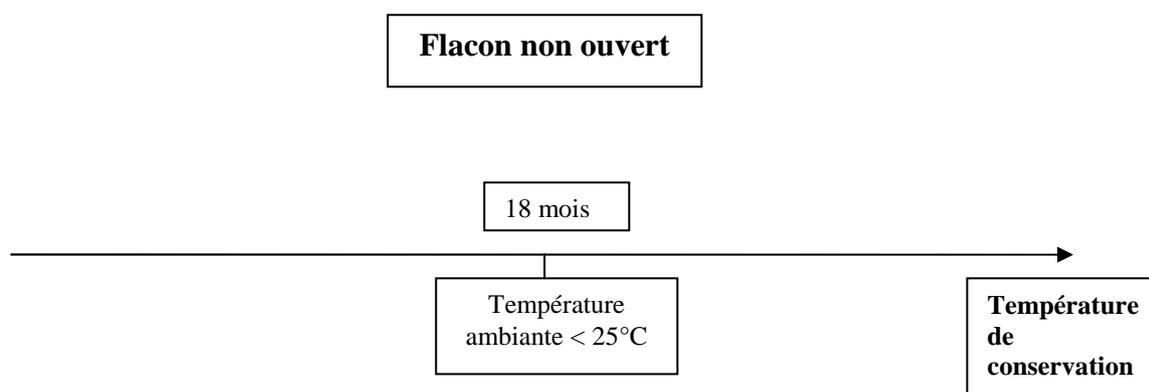


Figure 65 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Cérubidine®

c) Conservation de la solution reconstituée

Il est recommandé de reconstituer Cerubidine® avec 4 mL d'EPPI de façon à obtenir une solution à 5 mg/mL [115] ; la solution est alors stable 24 heures à température ambiante et 48 heures à l'abri de la lumière [1, 115].

Reconstituée avec de l'EPPI à la concentration de 2 mg/mL la solution se conserve 43 jours dans une seringue en PP à 4°C [128].

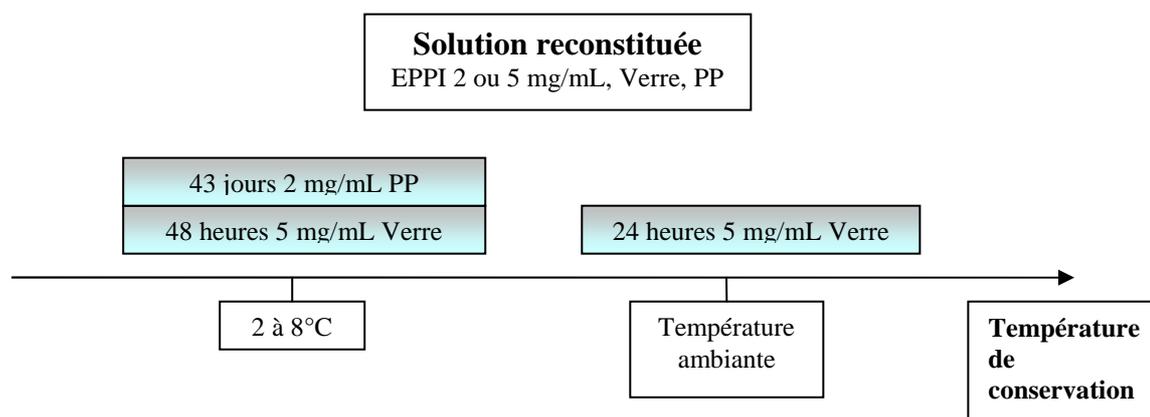


Figure 66 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Cérubidine®

d) Conservation de la solution diluée selon le solvant et la concentration

PP

La stabilité de la daunorubicine diluée dans du G5% à la concentration de **0,157 mg/mL** et conservée en seringue PP a été démontrée pendant 48 heures à 4 et 25°C à l'abri ou non de la lumière [38]. Il est important de noter que ces résultats ont été obtenus par spectrophotométrie visible.

PVC

Dine *et al.* [48] ont étudié la compatibilité des anthracyclines avec le PVC par HPLC. La daunorubicine était diluée à **0,016 mg/mL** (concentrations utilisées en pédiatrie) dans du NaCl 0,9% ou du G5%. Des perfusions de 24 heures ont été simulées en utilisant des poches et des tubulures en PVC sans perte de concentration. La stabilité a été démontrée pendant 7 jours pour les poches conservées au réfrigérateur à l'abri de la lumière.

PE

Dans les poches Ecoflac® (PE), les solutions diluées à **0,02** (doses pédiatriques) et **0,1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% peuvent être conservées 8 jours au réfrigérateur ou 3 jours à température ambiante à l'abri de la lumière [123].

Les solutions diluées à **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% se conservent 48 heures à température et lumière ambiantes dans un contenant en PE ou PVC [123]. A **0,1 mg/mL** dans les mêmes solvants, la stabilité a été démontrée pendant 8 jours à l'abri de la lumière au réfrigérateur et à température ambiante dans du PVC et pendant 8 jours à température et lumières ambiantes dans du PE [123].

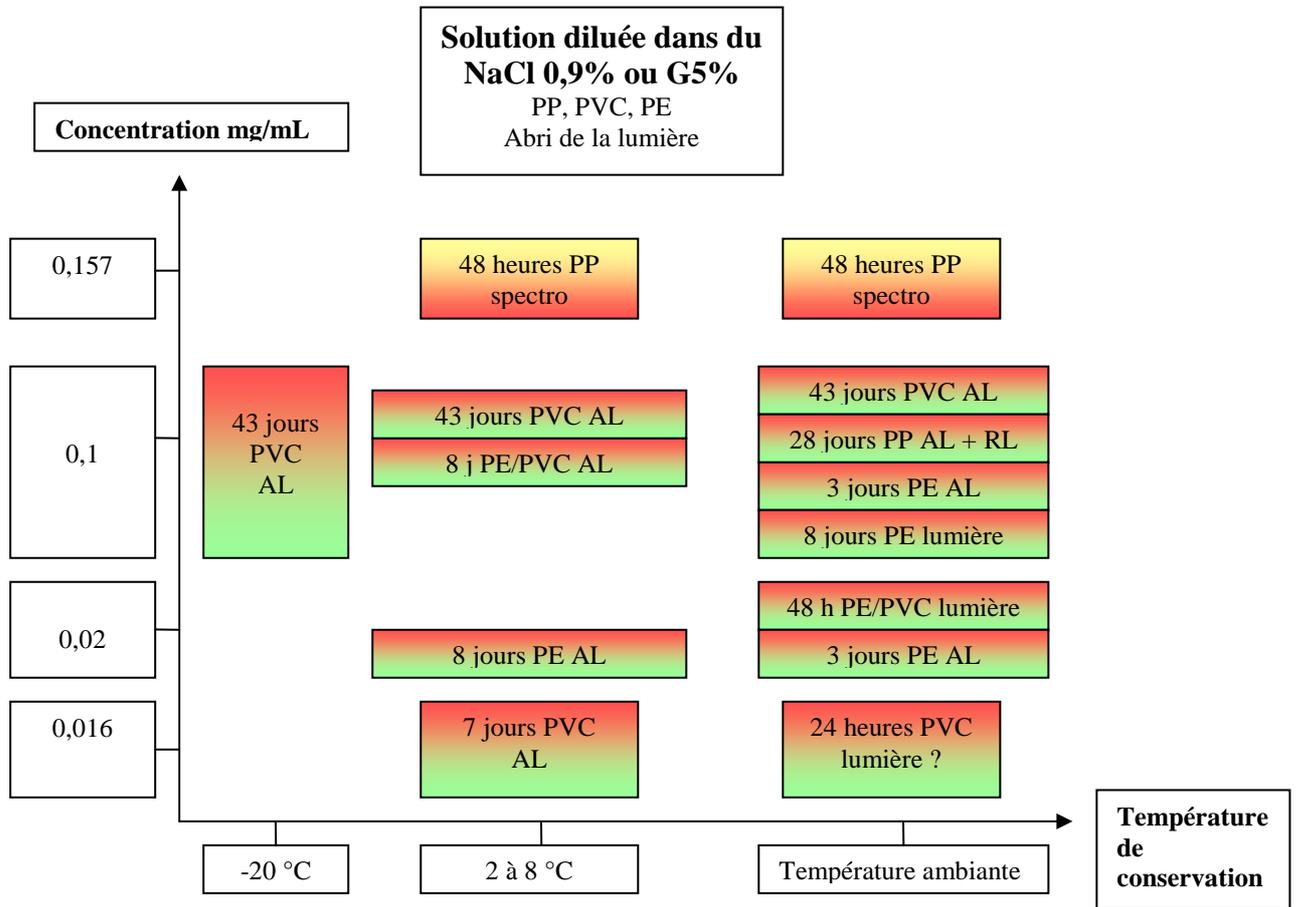


Figure 67 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Cérubidine®

E. Daunorubicine liposomale Daunoxome®

DCI	Daunorubicine liposomale
Nom déposé	Daunoxome®
Laboratoires	Novex Pharma

1. Généralités

Il existe une forme liposomale de daunorubicine formulée dans le but d'obtenir une sélectivité maximale de la daunorubicine pour les tumeurs solides in situ.

Ce médicament est indiqué dans le traitement du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH.

La posologie est de 40 mg/m² toutes les 2 semaines, elle peut être augmentée jusqu'à 60 mg/m² dans les formes sévères ou avec localisations viscérales. L'administration se fait par voie IV stricte en perfusion de 30 à 60 minutes.

Daunoxome® est une dispersion liposomale à diluer injectable à 2 mg/mL, les excipients sont l'acide citrique, le saccharose, la glycine, le chlorure de calcium dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, et l'EPPI. Les excipients des liposomes sont le distéroylphosphatidylcholine et le cholestérol. Ce flacon contient 50 mg de daunorubicine dans 25 mL de dispersion.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Compatibilités

Un mélange dans un milieu hautement alcalin est déconseillé (pH > 8), la dispersion liposomale ne doit pas être mélangée avec une solution saline en raison d'une possible agrégation des liposomes ainsi **le NaCl 0,9% est contre indiqué**. Il est recommandé de ne pas la mélanger avec des agents bactériostatiques tels que l'alcool benzylique car ils peuvent rompre la bicouche des liposomes et entraîner la fuite prématurée de la substance active [6].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 12 mois entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière ; le Vidal recommande de ne pas les congeler [6].

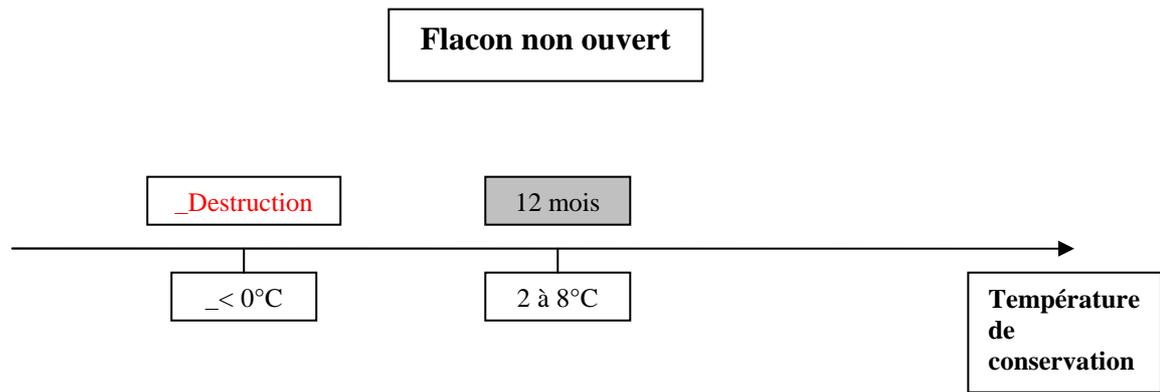


Figure 68 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Daunoxome®

c) Conservation de la solution diluée

La dispersion liposomale doit être diluée dans du G5% et administrée dans les 6 heures. La concentration recommandée se situe entre 0,2 et 1 mg/mL [6].

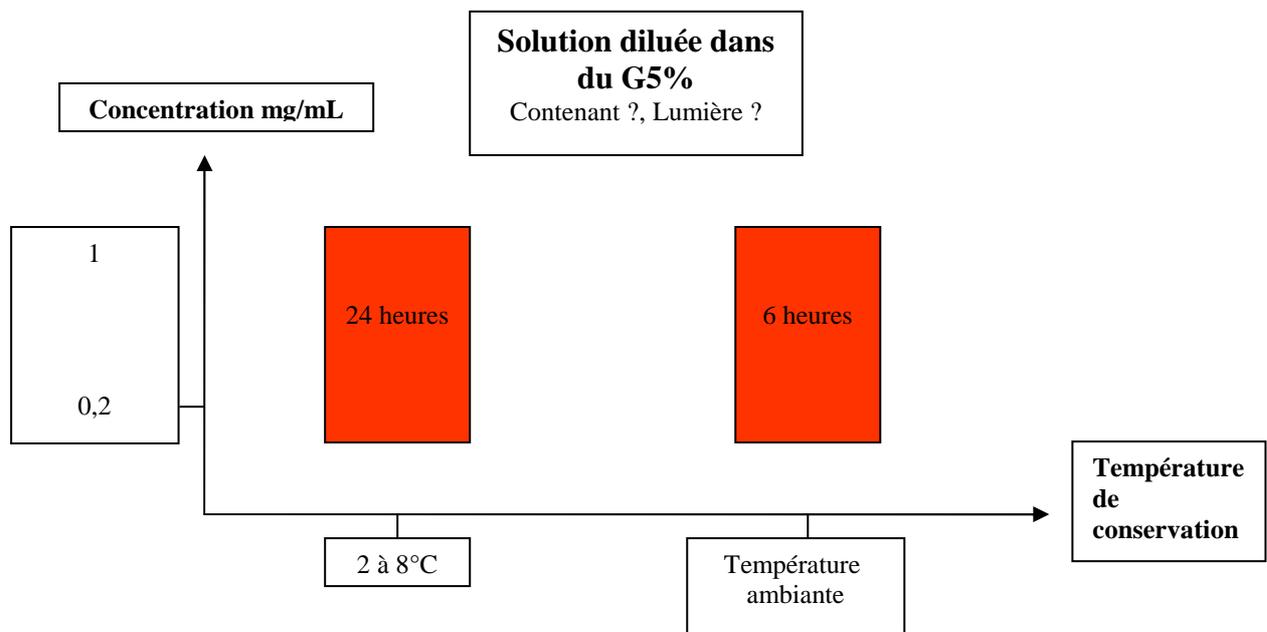


Figure 69 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Daunoxome®

F. Epirubicine Farmorubicine®

DCI	Epirubicine
Nom déposé	Farmorubicine®
Laboratoires	Pfizer
Génériques	Ebewe, Intsel chimos, Mayne, Merck, Teva, Winthrop

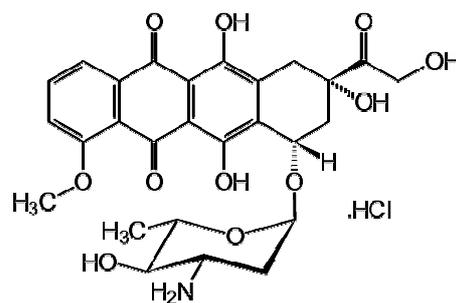


Figure 70 : Formule développée de l'épirubicine

1. Généralités

Les indications de ce médicament sont les suivantes : maladie de Hodgkin, lymphome malin non hodgkinien, sarcome des tissus mous, cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, carcinome mammaire, cancer épidermoïde de la sphère ORL, cancer bronchique à petites cellules, cancer du pancréas, cancer de l'ovaire, cancer hépatocellulaire.

La posologie moyenne est de 40 à 120 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines administrés par voie IV stricte ; la posologie cumulée de 900 mg/m² ne doit pas être dépassée.

Farmorubicine® se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion dosée à 2 mg/mL dans des flacons en polypropylène, les dosages de 10, 20, 50 et 200 mg sont disponibles. Les excipients sont l'acide chlorhydrique, le chlorure de sodium et l'EPPI. Il existe également un lyophilisat dosé à 150 mg dont les excipients sont le parahydroxybenzoate de méthyle et le lactose monohydraté.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Contenant

Le polypropylène est un contenant de choix pour l'épirubicine car il permet d'éviter l'adsorption rencontrée avec le PVC particulièrement pour les solutions faiblement concentrées [127].

Les fournisseurs des poches Freeflex® (PP) ont étudié la compatibilité de l'épirubicine diluée à **1,5 mg/mL** dans du NaCl 0,9% avec leurs poches, le principe actif reste stable pendant 28 jours au réfrigérateur ou à température ambiante [123].

- Exposition à la lumière

La sensibilité à la lumière de l'épirubicine est mesurée par HPLC par Wood *et al.* ; selon leurs travaux la **photodégradation** est inversement proportionnelle à la concentration et augmente avec le pH. Ainsi pour une concentration supérieure ou égale à 0,5 mg/mL il n'est pas nécessaire de protéger la solution de la lumière [127]

- Température

La congélation à -20°C des solutions diluées à **1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% est possible pendant 28 jours dans un contenant en PVC ; on peut ensuite les réchauffer au four micro-ondes [74].

L'effet de la température a été étudié par l'équipe de Sewell sur cette solution conservée dans une seringue PP. La solution est chimiquement et physiquement stable pendant 84 jours à 8°C à l'abri de la lumière suivis de 2 heures à 25°C et de 1 heure à 37°C. Dans cette étude, les 2 types de spécialités Farmorubicine[®] (lyophilisat, solution) ont été testées sans différence de stabilité [104].

Diluées à **0,1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% et conservées dans un diffuseur en PVC, les solutions sont stables 20 jours à 25°C, 43 jours à 4 ou -20°C, l'exposition à la lumière n'est pas indiquée [128]. Ces solutions diluées à la même concentration et dans les mêmes conditions mais dans du G5% sont stables 43 jours à 4 ou -20°C [128].

- Solvants

Diluées à **0,05 mg/mL** dans un flacon verre ou une seringue en PE, les solutions se conservent à 4°C pendant 25 jours si le solvant est le NaCl 0,9% ou pendant 30 jours si le solvant est du G5% [115, 123].

Plusieurs conditions de conservation ont été testées sur des solutions diluées à **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5%, elles ont été conservées à 22°C exposées à la lumière dans des poches en PE ou PVC. Toutes ces solutions sont stables 96 heures, sauf la solution diluée dans le NaCl 0,9% dans la poche en PE qui n'est stable que 24 heures [123].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons de solution se conservent 3 ans au réfrigérateur entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière, et 7 jours à température et lumière ambiantes. Le lyophilisat se conserve 4 ans à température ambiante ne dépassant pas 25°C à l'abri de la lumière [6].

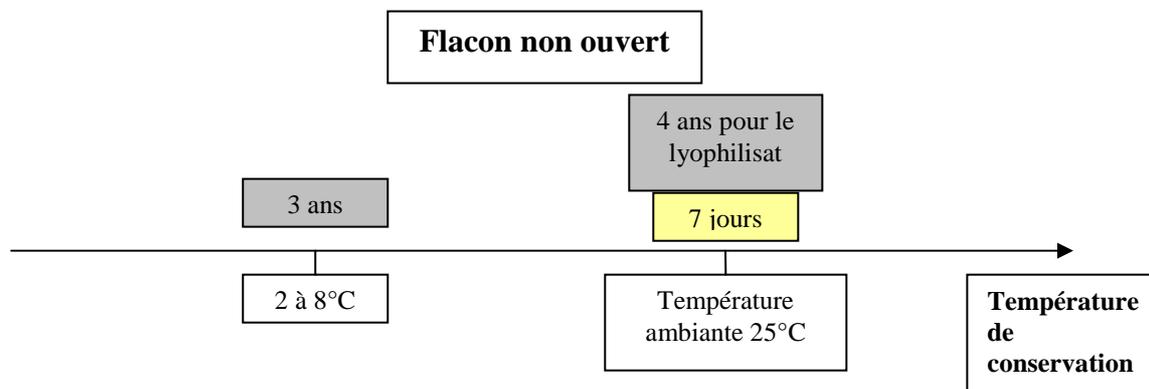


Figure 71 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Farmorubicine®

c) Conservation de la solution reconstituée

Après reconstitution du lyophilisat avec 75 mL d'EPPI ou de NaCl 0,9%, la solution se conserve 48 heures entre 2 et 8°C ou 24 heures à température ambiante (25°C) et à l'abri de la lumière [6].

La stabilité de la solution reconstituée avec de l'EPPI à une concentration de 2 mg/mL a été étudiée dans une seringue en PP. Les concentrations ont été mesurées par HPLC, et après 43 jours à 4°C, la solution reste stable [128].

D'autres auteurs ont reconstitué l'épirubicine avec du NaCl 0,9%, à la même concentration et on testé sa stabilité par HPLC dans une seringue en PP. Ils en concluent que cette solution est stable 14 jours à 25°C (8% de dégradation) et 180 jours à 4°C (4% de dégradation), à l'abri de la lumière ou non. Il est précisé également qu'une protection de cette solution vis-à-vis de la lumière n'est pas nécessaire [95].

Ces résultats sont confirmés par Stabilis [123] qui cite des références supplémentaires : dans un flacon verre ou une seringue PP, la solution reconstituée à 1 ou 2 mg/mL avec du NaCl 0,9% est stable 150 jours à 4 ou 23°C ; à l'abri de la lumière.

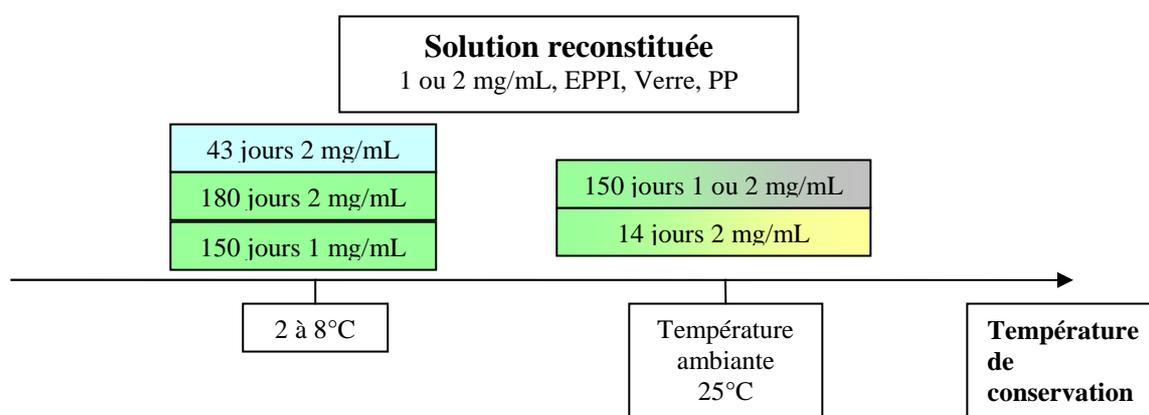


Figure 72 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Farmorubicine®

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

Diluées à **0,5 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, dans une seringue en PP les solutions se conservent 28 jours à 4 ou 20°C [115, 123].

Dans des contenants en PE ou PVC, la stabilité de solutions diluées à **0,1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% a été démontrée pendant 8 jours à 4 ou 22°C à l’abri de la lumière [123].

Les solutions diluées dans les mêmes solvants à **0,04 mg/mL** sont étudiées par HPLC pendant 7 jours. La stabilité est démontrée pour une conservation à 4°C à l’abri de la lumière dans une poche de PVC [48].

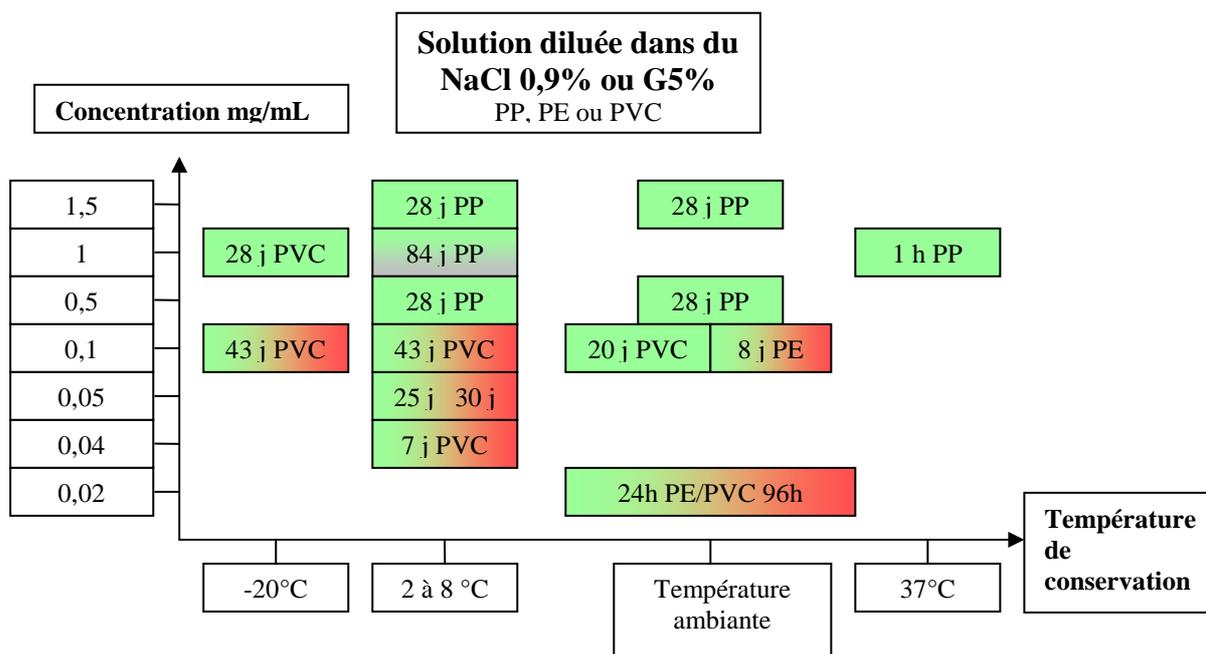


Figure 73 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d’épirubicine

Tableau 5 : Stabilité des médicaments génériques de l'épirubicine

Génériques	Dosage mg Sol injectables à 2 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Ebewe (RCP)	10, 50, 100, 200	NaCl, HCl, EPPI	2 ans 4°C	G5%, NaCl 0,9%, 7 j 4°C
Intsel Chimos (RCP)	10, 50, 100	NaCl, HCl, EPPI	2 ans 4°C, AL	G5%, NaCl 0,9%, 24 h TA ou 4°C
Mayne (RCP)	10, 50, 100, 200	NaCl, HCl, EPPI	3 ans T ?	?
Merck (RCP)	10, 20, 50, 200	NaCl, HCl, EPPI	18 mois 4°C	G5%, NaCl 0,9% : 1 h TA
Teva (RCP)	10, 20, 50, 200	NaCl, HCl, EPPI	2 ans 4°C, AL	G5%, NaCl 0,9%, 24 h TA ou 4°C
Winthrop (RCP)	10, 20, 50, 100, 200	NaCl, HCl, EPPI	2 ans 4°C, AL	G5%, NaCl 0,9%, 24 h TA ou 4°C

G. Pirarubicine Theprubicine®

DCI	Pirarubicine
Nom déposé	Theprubicine®
Laboratoires	Sanofi Aventis

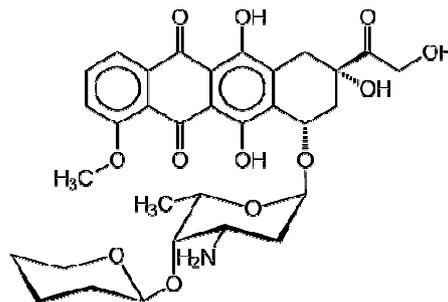


Figure 74 : Formule développée de la pirarubicine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement du cancer du sein, l'activité a été prouvée dans les cancers métastatiques et en cas de récurrence locale. La posologie est de 50 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines administrés par voie IV stricte ; la dose cumulée ne doit pas dépasser 600 à 700 mg/m².

Trois dosages de Théprubicine® sont commercialisés sous forme de lyophilisat et solution pour usage parentéral : 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL. Le solvant de reconstitution est l'EPPI, les excipients du lyophilisat sont le lactose, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Contenants

Le contenant et la lumière ont une influence négligeable [68]. Stabilis [123] et Husson [68] s'appuient sur un article de Dine [48] qui énonce les conclusions suivantes : la solution diluée à **0,8 mg/mL** dans des poches en PVC de G5% est stable 5 jours conservée à 4°C à l'abri de la lumière, au-delà **la pirarubicine se dégrade en doxorubicine**.

- Température et Solvants

Le Vidal recommande **de ne pas utiliser de NaCl 0,9%** car une gélification est susceptible de se former [6].

L'équipe de Leca [77] a étudié la stabilité de la pirarubicine dans des conditions proches de celles retrouvées en ambulatoire lors de perfusions continues. Deux facteurs entrent en jeu dans ce mode d'administration : la température et la lumière. Les conditions de l'étude sont les suivantes : dilution dans du G5% ou de l'EPPI à une concentration de **0,5 mg/mL**, et conservation à 35°C à l'abri de la lumière ou 35°C à la lumière ou 4°C à l'abri de

la lumière dans des infuseurs Baxter. Les dosages ont été faits par HPLC. Les résultats sont les suivants : **la lumière ne joue pas de rôle dans la dégradation de la pirarubicine, au contraire de la température qui joue un rôle primordial** (dans le G5%, à 35°C dégradation de 84% en 7 jours contre 4% à 4°C). A 35°C, la dégradation de la pirarubicine s’amorce plus rapidement dans le G5% que dans l’EPPI ; à 4°C elle **se dégrade 5 fois plus dans le G5% que dans l’EPPI**, tout en ne dépassant pas 5% de dégradation.

En conclusion, la pirarubicine n’est stable 5 jours que dans une condition : diluée dans l’EPPI et conservée à 4°C. En effet bien que le taux de dégradation ne dépasse pas 5% dans le G5% à 4°C, les auteurs conseillent d’utiliser la solution immédiatement en raison de la dégradation de la pirarubicine en doxorubicine. Ils contredisent donc les conclusions de Dine citées par Stabilis [123] en s’appuyant sur le fait que les conséquences cliniques du mélange de ces deux anticancéreux sont inconnues.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 36 mois entre 2 et 8°C [6]. Le fournisseur, par téléphone, indique que la spécialité peut être utilisée même après 2 jours à température ambiante (< 25°C).

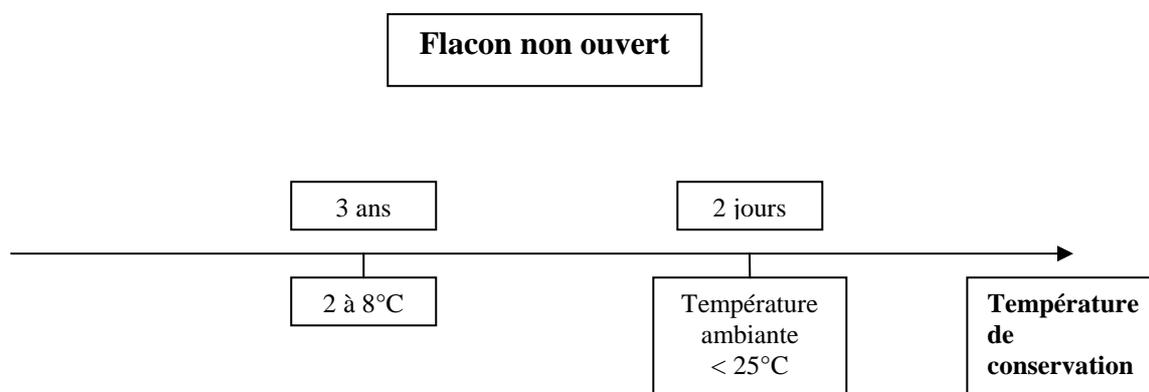


Figure 75 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Théprubicine®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le lyophilisat est à reconstituer avec la solution d’EPPI, afin d’obtenir une concentration de 2 mg/mL, la solution peut alors être conservée 7 jours au réfrigérateur [6]. Husson [68] indique que cette solution est stable 6 heures au plus à température ambiante selon les recommandations du fournisseur.

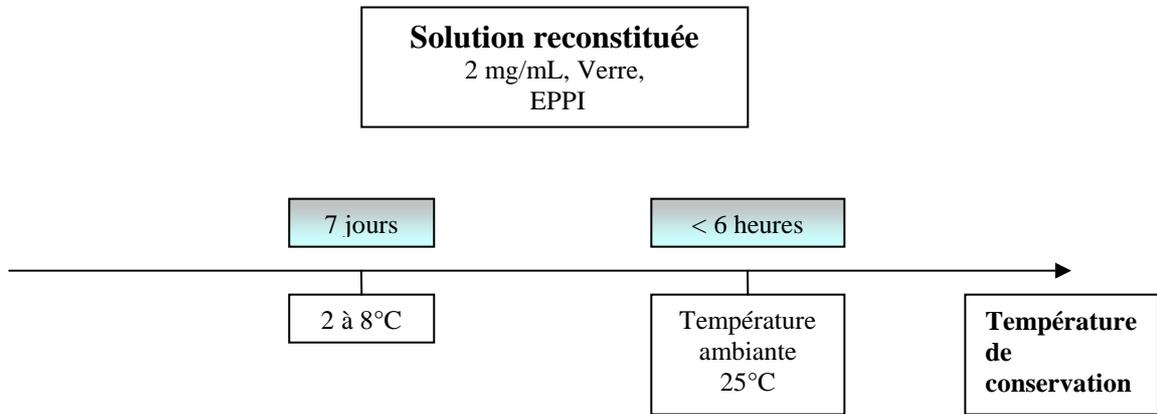


Figure 76 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Théprubicine®

d) Conservation de la solution diluée

Aucune étude complémentaire de stabilité n'est transmise par le fournisseur, cependant les dossiers du Cnhim [1] répertorient les données proposées par le fournisseur : la solution de pirarubicine diluée dans du G5% à la concentration de 0,8 mg/mL dans une poche de PVC conservée à 25°C à l'abri de la lumière se dégrade en moins de 6 heures.

Il est important de rappeler que la pirarubicine se dégrade en doxorubicine, autre anthracycline aux toxicités différentes.

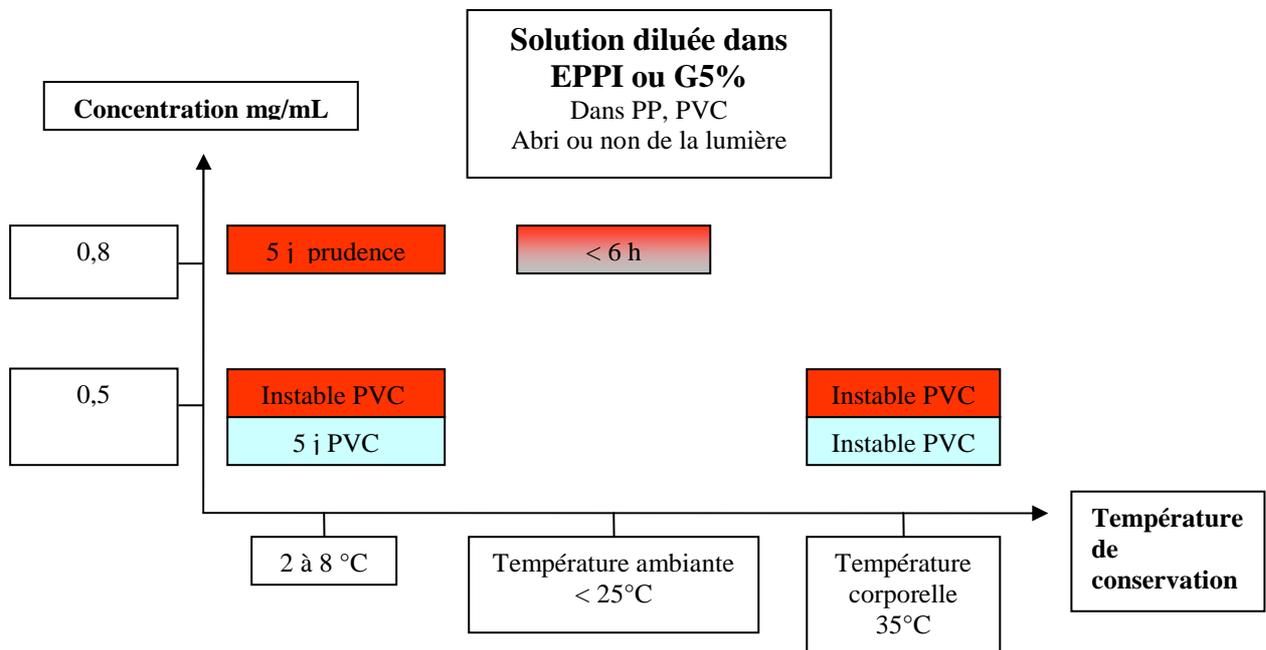


Figure 77 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Théprubicine®

H. Idarubicine Zavedos®

DCI	Idarubicine
Nom déposé	Zavedos®
Laboratoires	Pfizer

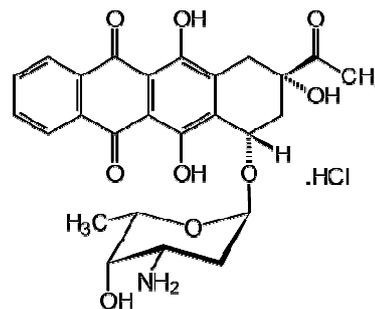


Figure 78 : Formule développée de l'idarubicine

1. Généralités

Cette anthracycline est indiquée dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques et des leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute. La solution de Zavedos® s'administre par voie IV stricte à la posologie de 12 mg/m² pendant 3 jours ou 8 mg/m² pendant 5 jours. Chez l'enfant la dose recommandée est de 10 mg/m² pendant 3 jours.

L'idarubicine se présente sous la forme de lyophilisats pour usage parentéral dosés à 5 et 10 mg, l'excipient du lyophilisat est le lactose.

2. Stabilités

Trissel [115] considère la spécialité Idamycin® qui se présente sous forme d'une solution pour préparation injectable dont les excipients sont la glycérine et l'acide chlorhydrique. Ces données ne sont donc pas exploitables au Zavedos®.

a) Facteurs influençant la stabilité

- Exposition à la lumière

Le fabricant recommande de protéger l'idarubicine de la lumière intense [68]. L'idarubicine diluée est sensible à la lumière [68] : à une concentration de 0,01 mg/mL dans du G5% ou du NaCl 0,9% la solution est stable à température ambiante 72 heures au moins à l'abri de la lumière et 6 heures seulement exposée à la lumière.

- pH

Un contact prolongé avec des solutions alcalines conduit à la dégradation de l'idarubicine [68].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons non ouverts se conservent à température ambiante et à l'abri de la lumière, pendant 3 ans à une température inférieure à 25°C [6, 68].

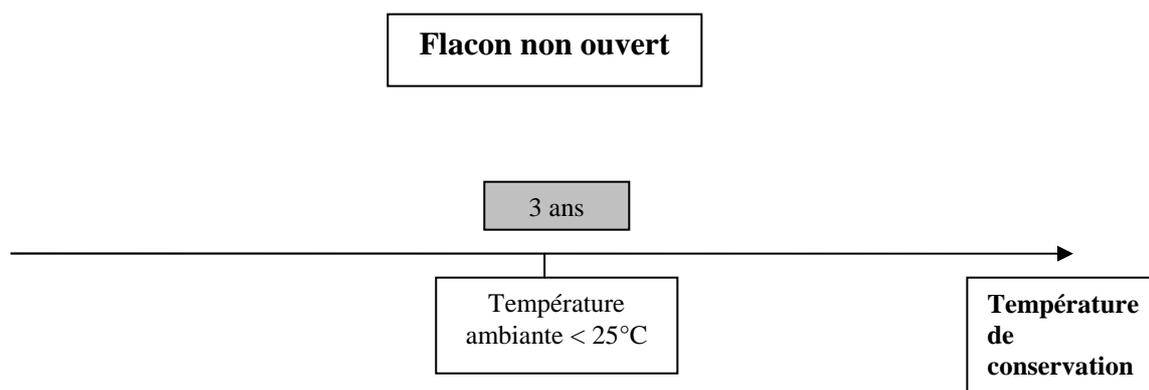


Figure 79 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Zavedos®

c) Conservation de la solution reconstituée

Les lyophilisats sont à reconstituer avec 5 ou 10 mL d'EPPI selon le dosage afin d'obtenir une concentration à 1 mg/mL. Après reconstitution, la solution est stable 48 heures à température comprise entre 2 et 8°C ou 24 heures à température inférieure à 25°C [6]. D'après Husson [68] cette solution se conserve 7 jours entre 2 et 8°C ou 3 jours à température ambiante (lumière non précisée).

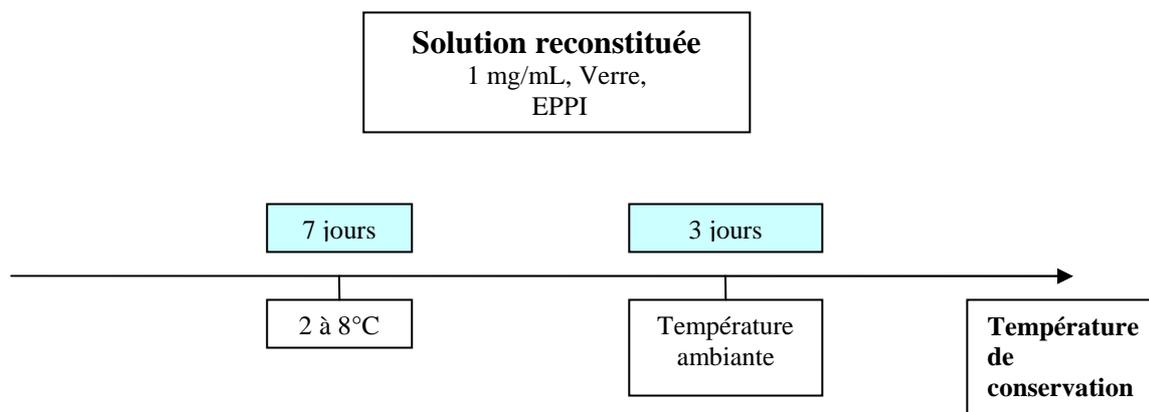


Figure 80 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Zavedos®

d) Conservation de la solution diluée

Stabilis [123] et Husson [68], en s'appuyant sur un article de 1985, apportent les informations suivantes : diluée à une concentration de **0,1 mg/mL** dans des poches en polypropylène de G5%, NaCl 0,9% ou de Ringer lactate, l'idarubicine serait stable 28 jours à 25°C et à l'abri de la lumière avec un taux de dégradation inférieur à 5%.

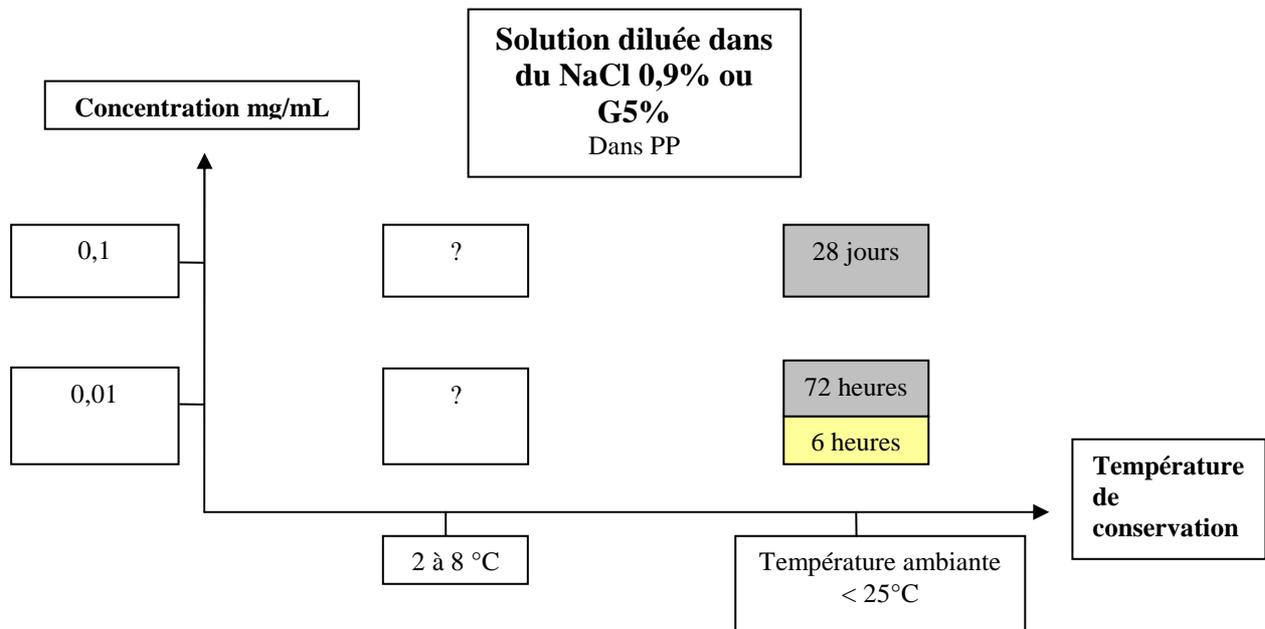


Figure 81 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Zavedos®

Anthracènediones

Les anthracène-diones s'intercalent entre 2 paires de bases de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase II et provoquant ainsi des coupures double brin de l'ADN. Elles inhibent donc les phénomènes de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN.

A. Mitoxantrone Novantrone[®]

DCI	Mitoxantrone
Nom déposé	Elsep [®] , Novantrone [®]
Laboratoires	Meda Pharma
Génériques	Merck

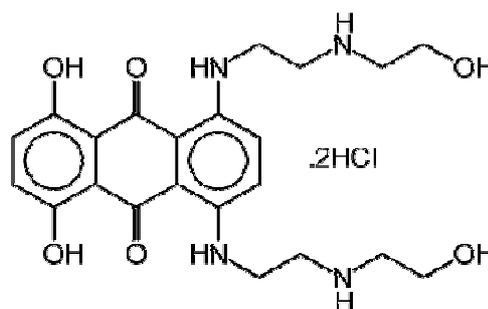


Figure 82 : Formule développée de la mitoxantrone

1. Généralités

La mitoxantrone est indiquée, seule ou en association, dans le traitement : des cancers du sein métastatiques, des leucémies aiguës myéloïdes, des lymphomes malins non hodgkiniens, des lymphomes diffus non hodgkiniens, des lymphomes folliculaires non hodgkiniens, des cancers de la prostate avancés hormonorésistants (comme traitement palliatif), des formes agressives de sclérose en plaques (SEP).

La posologie est de 12 à 14 mg/m² en administration IV unique tous les 21 ou 28 jours dans les tumeurs solides et de 12 mg/m² pendant 3 à 5 jours en hématologie.

Novantrone[®] et Elsep[®] (spécifique de la SEP) se présentent sous forme de solution à diluer pour perfusion à 2 mg/mL. Il existe trois dosages : 10, 20 et 25 mg (20 mg seulement pour Elsep[®]). Les excipients sont le métabisulfite de sodium, le chlorure de sodium, l'acétate de sodium, l'acide acétique et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

La conservation au réfrigérateur de la spécialité est déconseillée car elle facilite la cristallisation [115], cependant le précipité se redissout à température ambiante. La

conservation au réfrigérateur des solutions diluées est possible comme à température ambiante [68].

- Exposition à la lumière

La mitoxantrone est **photostable** [115], il n'est pas nécessaire de la protéger de la lumière.

- pH

La mitoxantrone est instable lorsque le pH dépasse 7,4 [115].

- Compatibilités

La filtration de la mitoxantrone est possible sur filtre de 0,22 µm [115].

D'après les différentes études décrites ci après, la mitoxantrone est compatible avec les différents matériaux testés.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans à température ambiante inférieure à 25°C, il ne faut pas les stocker au réfrigérateur [6].

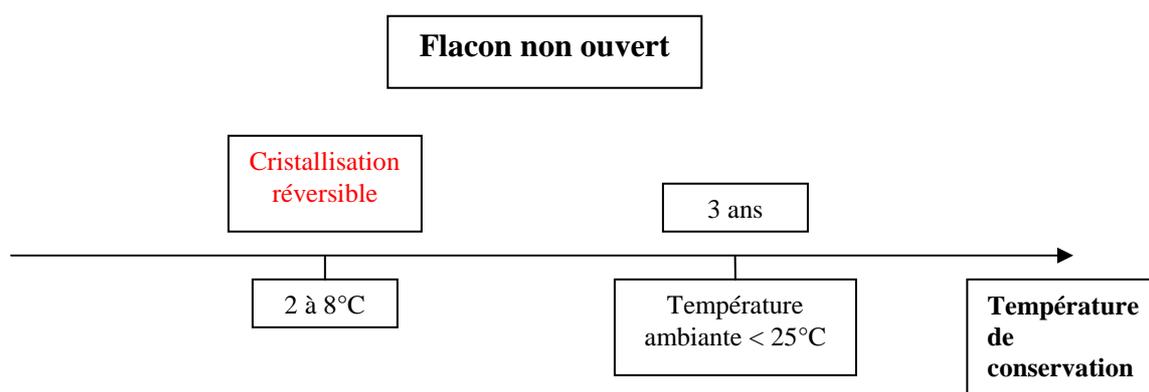


Figure 83 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Elsep® ou Novantrone®

c) Conservation de la solution mère

Le contenu résiduel d'un flacon pourra être utilisé dans un intervalle de 7 jours, sous réserve de manipulations rigoureusement stériles [6]. Placée dans une seringue en PVC cette solution mère peut être conservée 42 jours à 4 ou 23°C [68, 123].

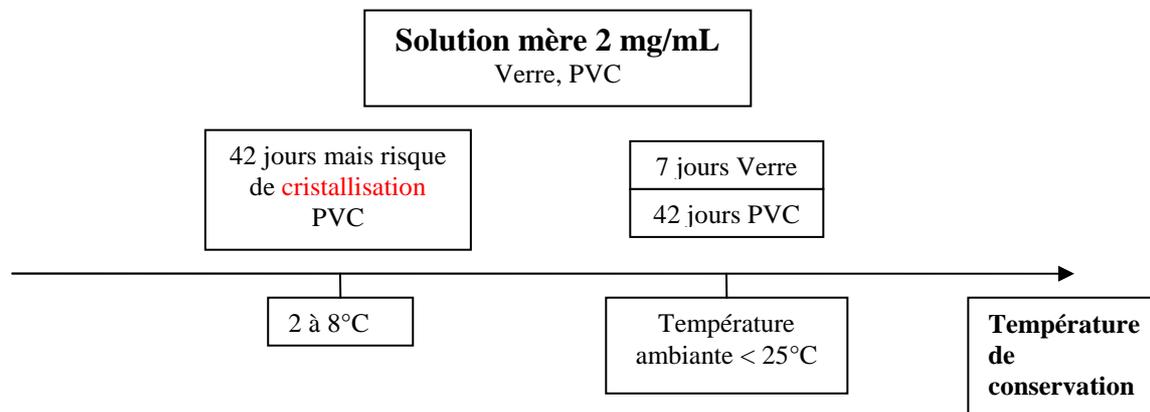


Figure 84 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère d'Elsep® ou Novantrone®

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

La solution sera diluée dans au moins 50 mL de NaCl 0,9% ou de G5% ; la solution est alors stable pendant 48 heures au moins [6].

Les concentrations rencontrées le plus souvent en pratique sont comprises entre 0,36 et 0,50 mg/mL (12 mg/m² dans 50 mL) ; de nombreuses études menées dans ces gammes de concentrations montrent que la mitoxantrone est une molécule qui peut être conservée plusieurs jours dans des conditions variables :

Diluée à **0,2 mg/mL** dans l'EPPI dans un contenant en PVC, la mitoxantrone est stable 14 jours à 4 ou 37°C à l'abri de la lumière [85]. A la même concentration, dans une poche en PP de NaCl 0,9%, la stabilité est de 28 jours à 4 ou 20°C [68, 115, 123] ou de 24 heures à 37°C [115].

Novantrone® dilué à **0,04 et 0,4 mg/mL** dans des poches en PVC de NaCl 0,9% ou de G5% est stable 7 jours à 4 ou 23°C, plusieurs poches de différents fournisseurs (Aguettant, Bioluz, Biosedra, Travenol) ont été testées avec une teneur supérieure à 95% de la teneur initiale [78].

Entre **0,02 et 0,5 mg/mL**, les solutions diluées dans le NaCl 0,9% ou le G5% dans des contenants en verre ou PVC sont stables 7 jours au réfrigérateur ou à température ambiante [68, 115].

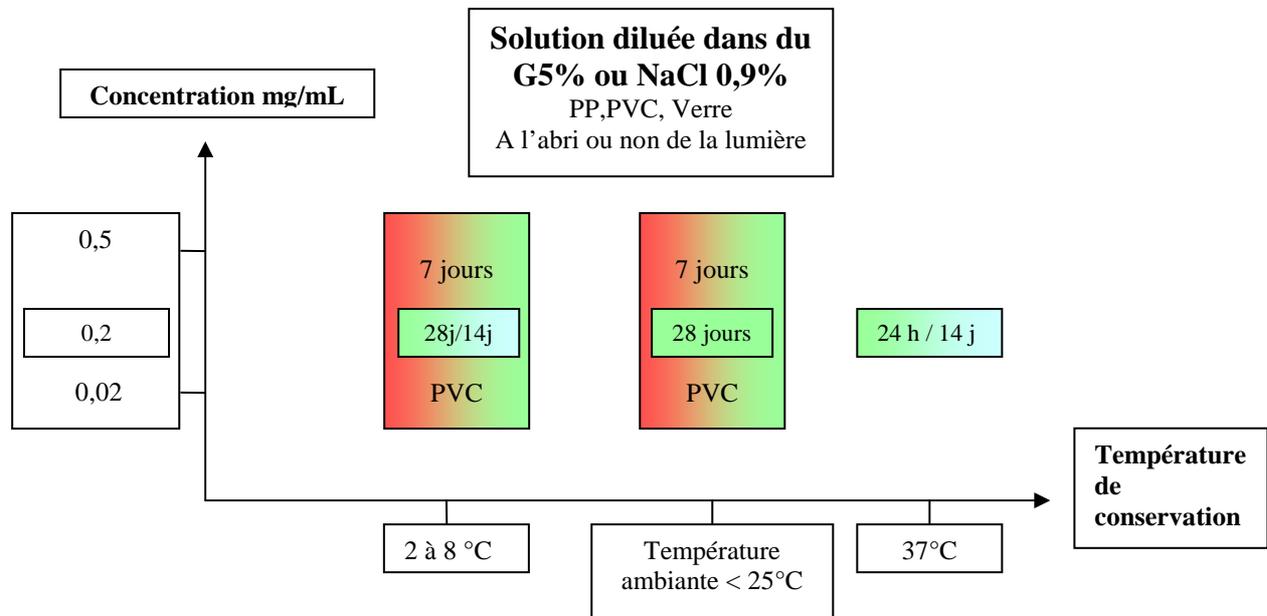


Figure 85 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de mitoxantrone

Tableau 6 : Stabilité des médicaments génériques de la mitoxantrone

Génériques	Dosage Sol injectables à 2 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Merck (fournisseur)	10, 20, 25 mg	NaCl, acide acétique, sulfate de sodium, acétate de sodium, EPPI	2 ans TA 4°C CI sol mère : 28 j TA	Dans 50 mL de G5% ou NaCl 0,9% : 48 h

B. Amsacrine Amsalvo[®]

DCI	Amsacrine
Nom déposé	Amsalvo [®]
Laboratoires	Prostrakan Pharma

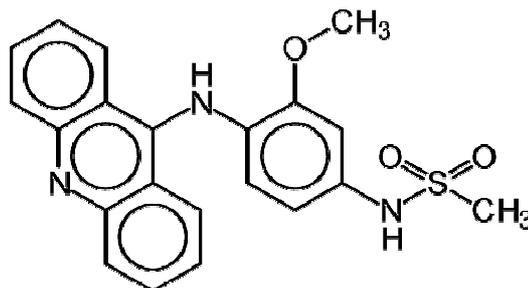


Figure 86 : Formule développée de l'amsacrine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement d'induction et d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques. Dans le traitement d'induction des leucémies myéloblastiques, la posologie est comprise entre 90 et 150 mg/m² par jour pendant 5 jours consécutifs. En traitement d'entretien, la dose est de 150 à 250 mg/m² en une seule perfusion ou étalée sur 3 jours consécutifs. L'administration se fait en perfusion de 60 minutes au minimum.

Amsalvo[®] est une poudre pour solution pour perfusion dosée à 75 mg dont l'excipient est l'acide lactique. Amsalvo[®] est une nouvelle formulation (depuis juillet 2004) qui remplace la spécialité Amsidine[®] qui contenait un excipient toxique.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

Amsalvo[®] **ne doit pas être mélangé avec du chlorure de sodium** lors de la reconstitution et de la dilution sous risque de précipitation [6].

- Contenant

Dans un courrier de juin 2004, le fournisseur précise que la solution d'Amsalvo[®] est compatible avec le PVC du fait de la suppression du solvant, le diméthylacétamide qui était présent dans l'ancienne forme Amsidine[®].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans à température ambiante sans précaution particulière. Le conditionnement étant en verre brun, on peut supposer que l'amsacrine doit être protégée de la lumière [6].

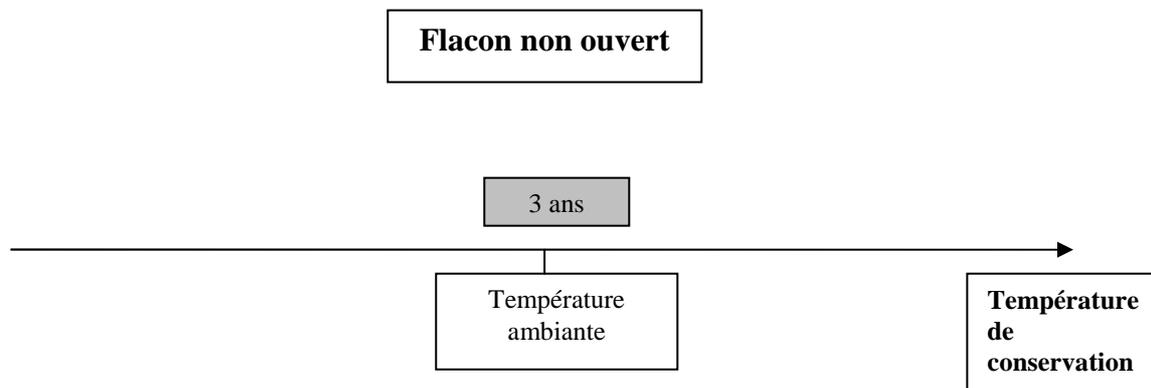


Figure 87 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Amsalyo®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le fournisseur précise que le lyophilisat peut être reconstitué avec 50 mL d'EPPI ou de G5% avec une stabilité démontrée pour 5 jours à température ambiante (25°C).

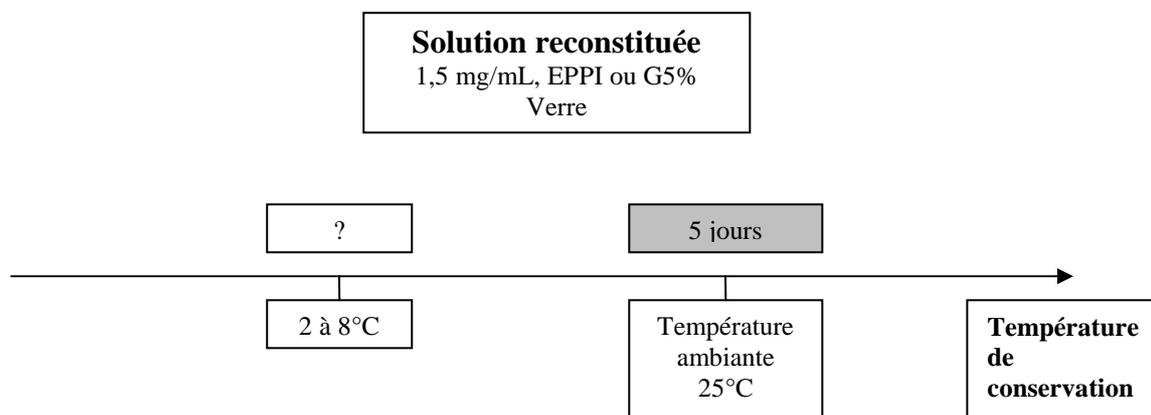


Figure 88 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées d'Amsalyo®

d) Conservation de la solution diluée

Pour préparer la perfusion, il est préconisé de retirer 50 mL de la poche de G5% de 500 mL et de les remplacer par la solution d'amsacrine reconstituée [6].

La seule référence citée par Stabilis [123] et les dossiers du Cnhim [1] date de 1988, elle est donc menée à partir de l'ancienne présentation.

C. Dactinomycine Cosmegen®

DCI	Dactinomycine
Nom déposé	Cosmegen®
Laboratoires	Idis

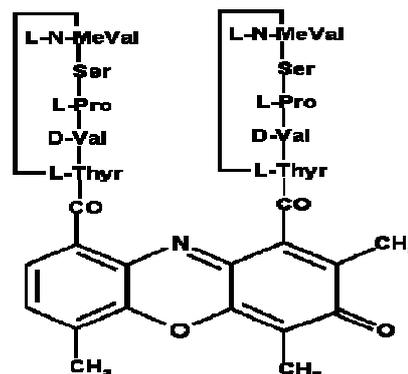


Figure 89 : Formule développée de la dactinomycine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement : du néphroblastome ou tumeur de Wilms, du rhabdomyosarcome, du carcinome des testicules, du sarcome d'Ewing, du choriocarcinome placentaire.

La posologie usuelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois est de 500 µg/m² pendant 5 jours par voie intraveineuse. La dose maximale à ne pas dépasser est de 15 µg/kg de poids corporel ou 600 µg/m² par jour.

Cosmegen® est une poudre pour solution injectable IV à 0,5 mg dont l'excipient est le mannitol.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

La solution reconstituée peut être injectée directement ou diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5% [6]. Il est préconisé de ne pas utiliser de conservateur lors de la reconstitution (alcool benzylique ou parabens) ce qui aboutirait à la formation d'un précipité [6].

- Compatibilités

Le Vidal recommande de ne pas utiliser de filtre car la cellulose présente dans ces filtres capte la Dactinomycine [6].

- pH

D'après Husson [68] et Trissel [115], la stabilité est pH dépendante. Le pH optimal est compris entre 5 et 7, l'alcalinisation ouvre le cycle aridinique et rend la solution instable.

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve 3 ans à température ambiante (inférieure à 25°C), à l'abri de l'humidité et de la lumière [6].

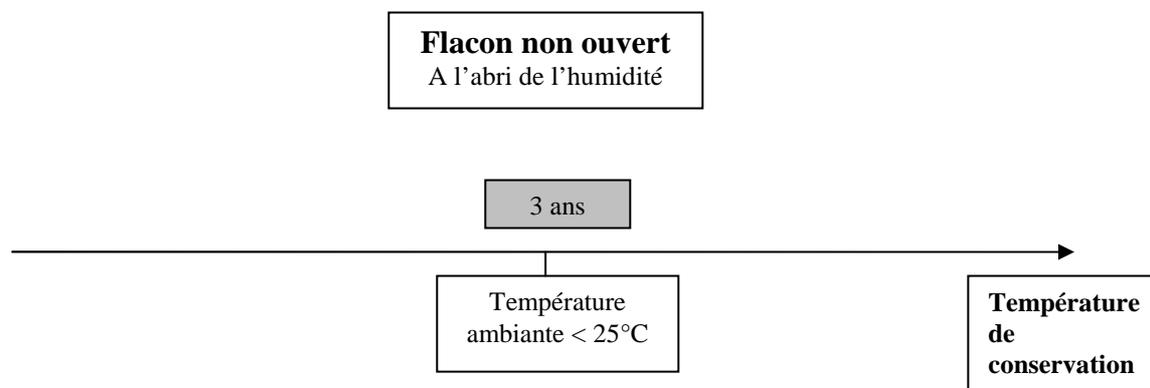


Figure 90 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Cosmegen®

c) Conservation de la solution reconstituée

Cosmegen® se reconstitue avec 1,1 mL d'EPPI pour obtenir une solution à 0,5 mg/mL [6]. Seuls les dossiers du Cnhim [1] affirment que la solution reconstituée est stable 48 heures entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière ; leur référence n'étant pas citée nous ne tiendrons pas compte de ce résultat.

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

La solution diluée à **0,025 mg/mL** dans du G5% est stable 24 heures à température ambiante à l'abri de la lumière dans des récipients en verre ou en PVC [25, 123]. Les mêmes résultats sont observés pour des solutions de **0,0075 mg/mL ou 0,0098 mg/mL** exposées à la lumière [115].

On remarque que Stabilis [123] parle d'une solution à 0,025 mg/mL alors qu'il s'appuie sur la même référence que Trissel [115] qui cite une concentration de 0,0098 mg/mL ; les données de Trissel [115] semblent plus cohérentes avec l'article [25] (1 flacon dilué dans 50 mL de G5%). Nous ne tiendrons donc pas compte de la concentration 0,025 mg/mL.

Les dossiers du Cnhim [1] rapportent également une étude du fournisseur selon laquelle Cosmegen® dilué dans du G5% à **0,0075 mg/mL** est stable 24 heures à température ambiante dans un récipient en verre ou en polyoléfine.

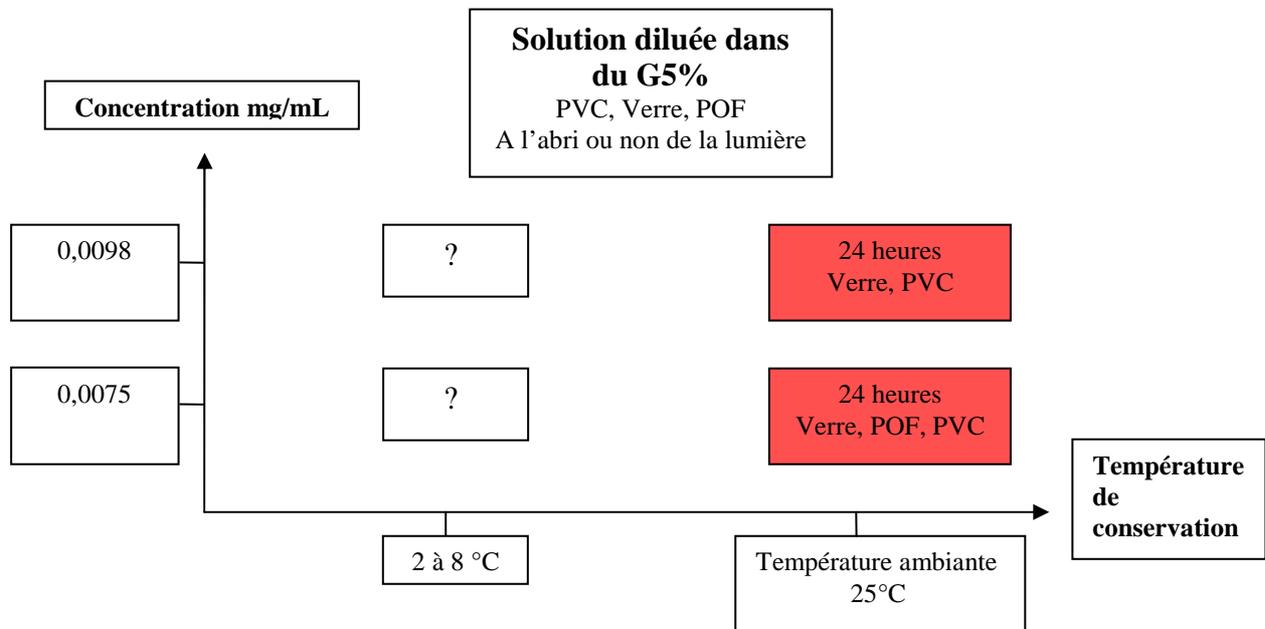


Figure 91 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Cosmegen®

Agents scindants

D. **Bléomycine** **Bleomycine Bellon**®

DCI	Bléomycine
Nom déposé	Bléomycine Bellon®
Laboratoires	Sanofi Aventis

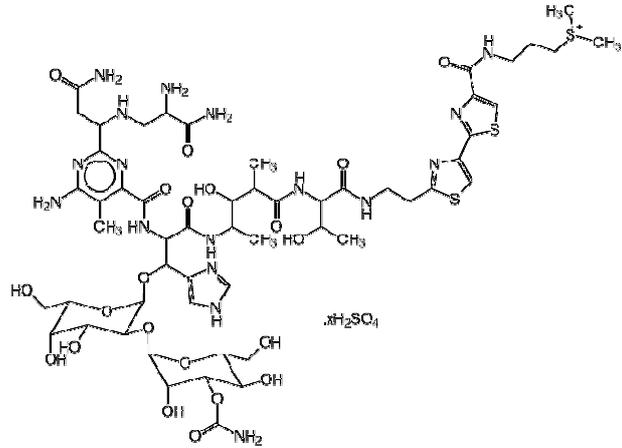


Figure 92 : Formule développée de la bléomycine

1. Généralités

La bléomycine est un antibiotique radiomimétique. C'est un mélange de glycopeptides provoquant des cassures mono et bicaténares de l'ADN, elle inhibe ainsi la division cellulaire.

Cette spécialité est indiquée dans le traitement : des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des carcinomes épidermoïdes, des cancers du testicule.

La posologie moyenne est de 10 à 20 mg/m² une ou deux fois par semaine en injection IV ou sous-cutanée. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose cumulative totale de 300 mg.

Bléomycine Bellon® est une poudre pour solution injectable contenant 15 mg de bléomycine, les excipients ne sont pas renseignés.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

La bléomycine est **incompatible avec le glucose** [123]. Des solutions diluées dans du NaCl 0,9% aux concentrations de **0,3 et 3 mg/mL** sont restées stables 24 heures dans des contenants en verre ou PVC à température ambiante (22 à 25°C) ; diluées dans du G5%, la stabilité est de 10 heures au maximum [115, 123].

- Exposition à la lumière

Elle est également photosensible [27].

- Compatibilités

Le PE et le PVC sont compatibles [115].

D'après Benvenuto [25], la bléomycine doit être administrée dans des flacons verre car elle se dégrade très vite dans un contenant en plastique (diminution de la concentration de 10% en 0,7 heure à température ambiante). Cependant cette étude a été réalisée en diluant la bléomycine dans du G5% ; on peut donc se demander si l'instabilité est liée au contenant ou au solvant.

Certains auteurs ont évalué la compatibilité de la bléomycine avec le verre et le plastique en utilisant une nouvelle méthode [107]. Il s'agit de démontrer la stabilité d'après la mort cellulaire induite par la bléomycine. Dans cette étude, il n'est pas détecté de différence entre les contenants. Les résultats de cette nouvelle approche très intéressante viennent confirmer les autres analyses classiques.

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve 2 ans à une température comprise entre 15 et 25°C [6]. Par téléphone le 22 juillet 2008, le fournisseur nous précise qu'un flacon non ouvert conservé pendant 12 heures au réfrigérateur est utilisable.

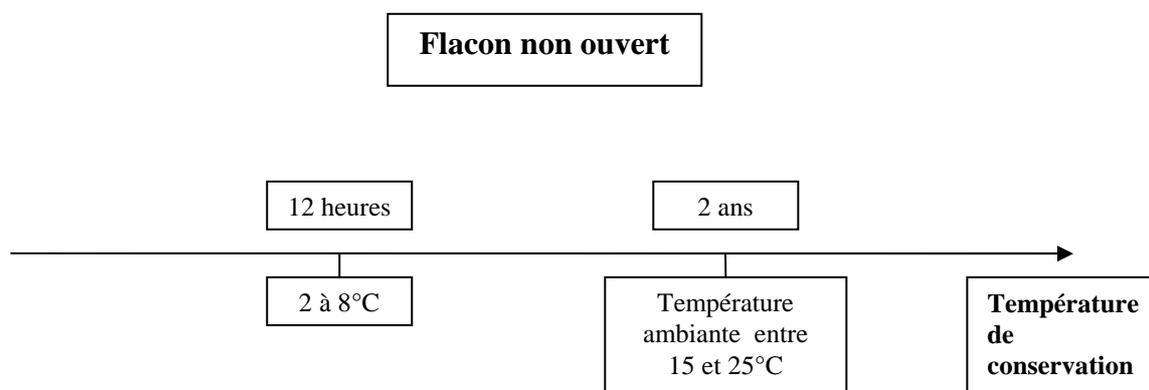


Figure 93 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Bléomycine Bellon®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le lyophilisat se reconstitue avec 8 mL de NaCl 0,9%, la solution peut alors être conservée 24 heures entre 2 et 8°C [6]. D'après les dossiers du Cnhim [1], après reconstitution dans 5 mL de NaCl 0,9%, la solution se conserverait 14 jours à température ambiante. Toutefois, la source n'étant pas citée nous considérerons cette donnée avec prudence.

Les flacons peuvent être reconstitués avec 1 à 5 mL de solvant qui peut être l'EPPI ou le NaCl 0,9% [115], cependant ces données s'appuient sur une spécialité différente de celle commercialisée en France.

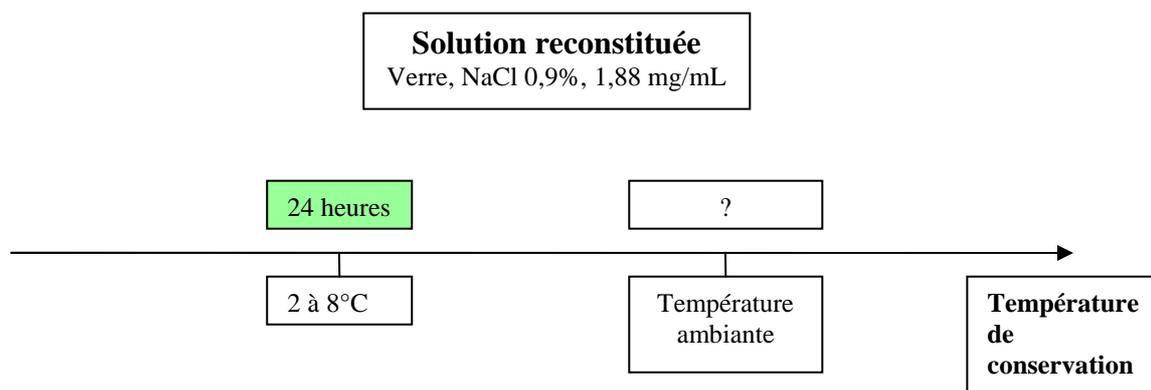


Figure 94 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Bléomycine Bellon®

d) Conservation de la solution diluée

La solution reconstituée peut être diluée dans du NaCl 0,9% ; aucune notion de concentration n'est indiquée [6]. Des solutions diluées dans ce solvant à la concentration de 0,15 mg/mL sont stables 28 jours à température ambiante à l'abri de la lumière dans un contenant en PVC [115] (méthode de dosage non précisée).

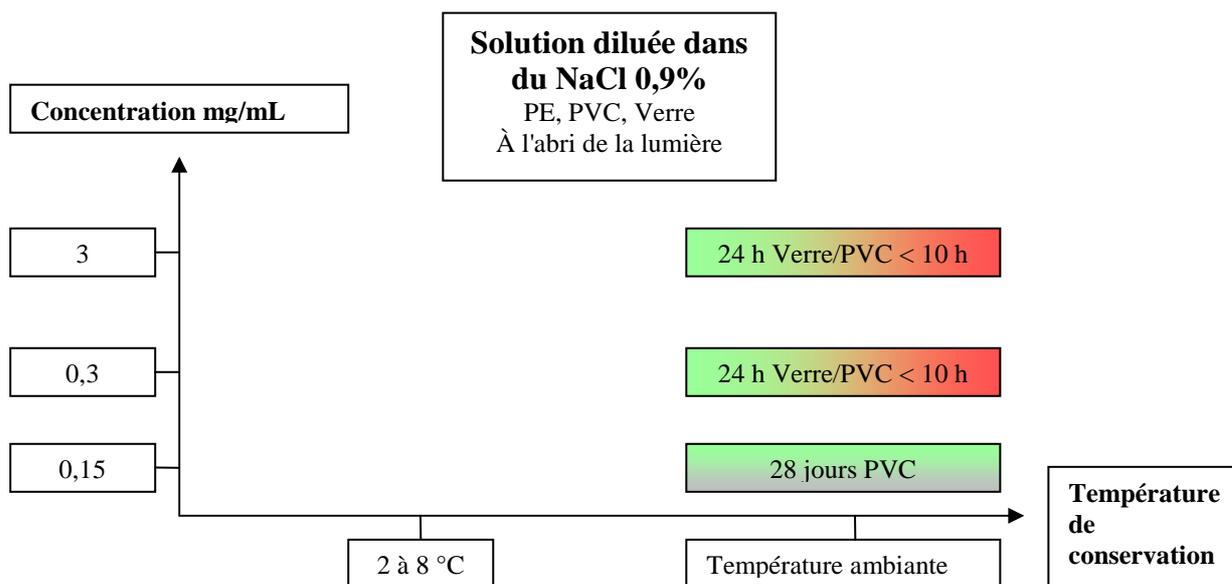


Figure 95 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Bléomycine Bellon®

II. Action indirecte avec l'ADN

Antimétabolites

Les antimétabolites sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils peuvent se substituer à ces composés ou inhiber des enzymes essentiels à leur synthèse. Ils induisent donc l'inhibition de la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire.

Antifoliques

A. Méthotrexate Ledertrexate®

DCI	Méthotrexate
Nom déposé	Ledertrexate®
Laboratoires	Biodim
Génériques	Teva, Merck, Bellon

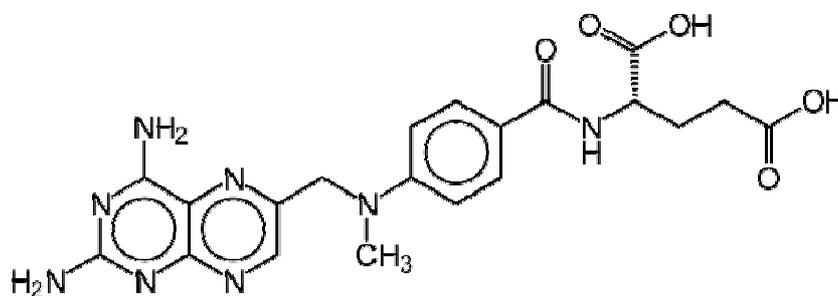


Figure 96 : Formule développée du méthotrexate

1. Généralités

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, il agit en faux substrat inhibant l'activité de la dihydrofolate réductase. Il inhibe également la thymidylate synthétase impliquée dans la synthèse des purines.

Les indications de ce médicament en oncologie sont multiples : traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques, à haute dose dans le traitement des ostéosarcomes, traitement des choriocarcinomes placentaires, traitement des lymphomes malins non hodgkiniens, traitement des adénocarcinomes mammaires : adjuvant ou après rechute, traitement des adénocarcinomes ovariens : adjuvant ou après rechute, traitement des carcinomes des voies aérodigestives supérieures, traitement des carcinomes vésicaux, traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central), traitement des carcinomes des bronches à petites cellules, traitement et prévention des localisations méningées tumorales.

Ce médicament peut être utilisé dans d'autres pathologies non cancéreuses que nous ne détaillerons pas ici.

L'administration peut être faite par voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale. Les posologies sont très variables de 15 mg en injection intrathécale jusqu'à 15 g/m² par voie IV.

Lerdertrexate[®] se présente sous forme de lyophilisat dosé à 1 g dont les excipients sont l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium qsp pH 8,6 à 8,8. Ce médicament existe également sous forme de solution injectable à 25 mg/mL (flacons de 25, 50 et 5 000 mg) ou à 2,5 mg/mL (flacon de 5 mg) dont les excipients sont l'EPPI, le chlorure de sodium et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

La solution injectable de Ledertrexate[®] peut être diluée dans 1 000 à 1 500 mL de G5% [6].

- pH

Le méthotrexate est plus stable pour un pH compris entre 6 et 8 [115].

- Température

Plusieurs auteurs ont testé l'effet de la congélation sur les solutions diluées de methotrexate. A **0,5 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5%, les solutions peuvent être congelées dans un récipient en PVC à -20°C pendant 30 jours sans incidence sur la concentration [115, 123]. 5 séries de congélation/réchauffement par micro-ondes peuvent être répétées [115].

Dyvik et son équipe [54] ont mené la même expérience pour des solutions diluées à **0,1, 1 et 20 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, aucune perte n'est observée après 84 jours à -20°C dans un contenant en PVC.

- Exposition à la lumière

La **photosensibilité du méthotrexate** est augmentée en présence de bicarbonate de sodium [33] et lorsque la dilution augmente [115]; ainsi la solution commerciale est moins sensible [33]. Diluée à 0,1 mg/mL, la décomposition obtenue après exposition à la lumière est de 5 à 8% en 10 jours [115].

Méthotrexate Bellon[®] dilué à **1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% a été conservé dans des containers transparents et des containers opaques. Ces 2 types de contenants ont été exposés pendant 28 jours à la lumière. La photodégradation a été mesurée par HPLC, elle est mise en

évidence dans le diffuseur transparent. Dans les contenants opaques la perte est inférieure à 4% après 24 heures [115].

- Compatibilités

Filtration

La filtration du méthotrexate est possible sans perte [115].

Aluminium

Après l'immersion d'une aiguille contenant de l'aluminium dans la solution à 25 mg/mL, il se forme des cristaux orange après 36 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière [115].

Diffuseurs portables

Dilué à **0,03 mg/mL** dans du G5%, les solutions sont stables 7 jours à température ambiante dans les diffuseurs Homepump[®]. Entre **1,25 et 12,5 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, les solutions peuvent être conservées 105 jours au réfrigérateur ou 7 jours à température ambiante dans les diffuseurs Infusor[®] [115].

PVC

La compatibilité avec le PVC a été prouvée pendant 30 jours pour des solutions diluées à **0,225 et 24 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% et conservées au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Les résultats sont similaires quelque soit le solvant utilisé, aucune précipitation ou modification de pH n'a eu lieu [20].

PE

Dans les poches PE Ecoflac[®], le méthotrexate dilué à **0,36 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% est stable 48 heures au réfrigérateur ou à température ambiante [123].

PP

Dans les poches PP Freeflex[®], le méthotrexate dilué à **1 mg/mL** dans le NaCl 0,9% est stable 28 jours au réfrigérateur ou 7 jours à température ambiante ; l'exposition à la lumière n'est pas précisée [123].

b) Conservation de la spécialité

Le lyophilisat et les solutions injectables se conservent 3 ans à température ambiante inférieure à 25°C à l'abri de la lumière [6].

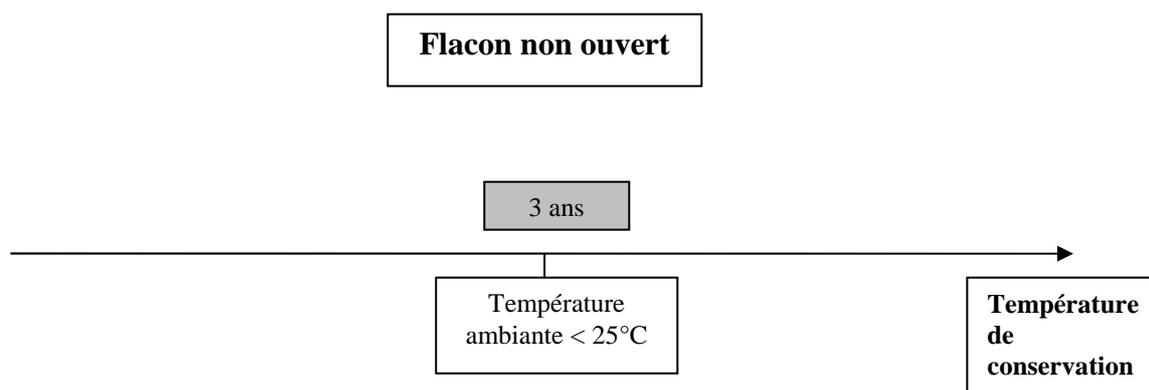


Figure 97 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Ledertrexate®

c) Conservation de la solution reconstituée

La solution reconstituée se conserve 7 jours, aucune modalité de reconstitution n'est précisée [6]. Une seule étude concerne la forme lyophilisée reconstituée avec de l'EPPI de façon à obtenir une solution à 50 mg/mL, dans un contenant en PP la solution serait stable 70 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière [123].

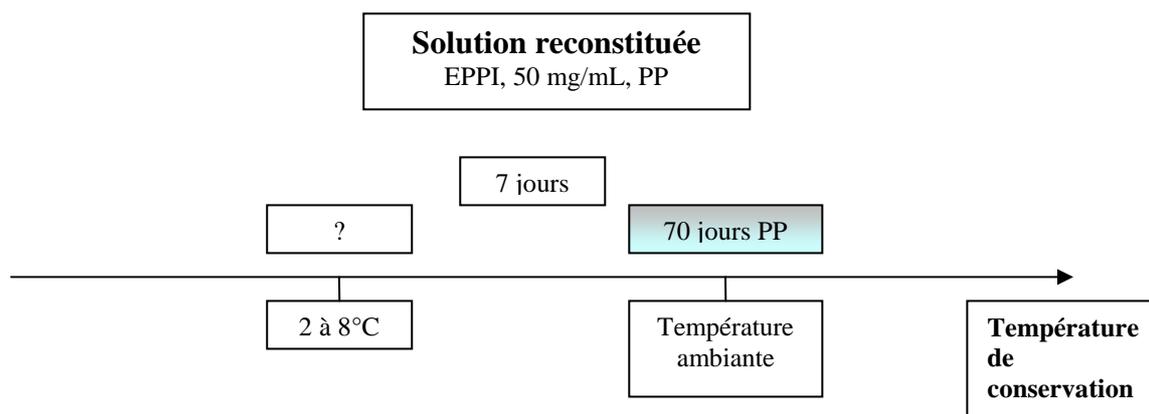


Figure 98 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Ledertrexate®

d) Conservation de la solution mère

La solution mère dosée à 2,5 mg/mL placée dans des seringues en PP est stable et compatible au moins 7 jours lorsque celles-ci sont conservées au réfrigérateur ou à température ambiante à l'abri de la lumière [69].

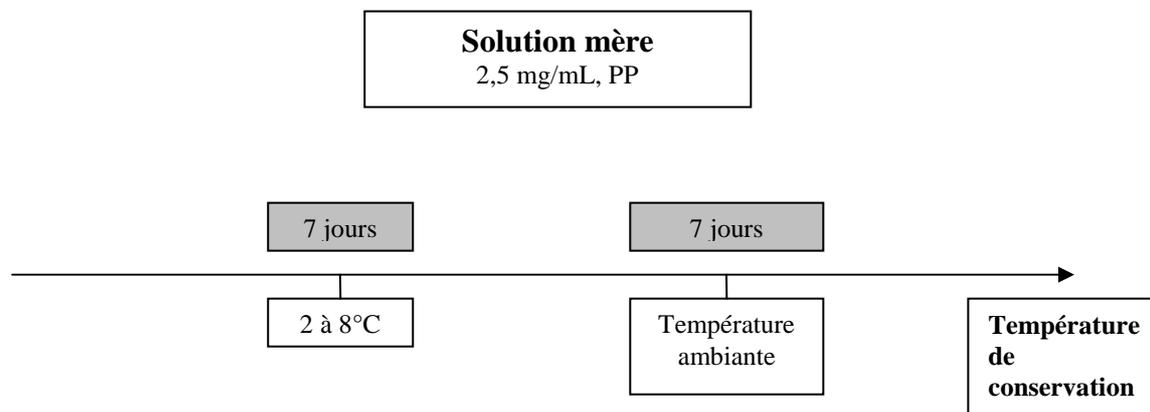


Figure 99 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de Ledertrexate®

e) Conservation de la solution diluée selon la concentration

Voie intrathécale

Pour les injections intrathécales, il ne faut surtout pas utiliser de solvant contenant un conservateur ; l'Elliotts B® solution est souvent utilisée, c'est une solution stérile, isotonique sans conservateur qui se rapproche du LCR. Sa composition est la suivante : chlorure de sodium, bicarbonate de sodium, dextrose, sulfate de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de calcium et phosphate de sodium [2]. Dans cette solution le méthotrexate dilué à **2,5 mg/mL** est stable 7 jours à 25°C à la lumière ambiante dans un récipient en verre [43]. Cette solution joue le rôle de tampon et permet de maintenir la solution à un pH physiologique compris entre 7,2 et 7,8 [43]; l'intérêt majeur de cette solution est de diminuer les effets indésirables liés à l'injection intrathécale [59].

Une autre étude [136] a confirmé la stabilité du méthotrexate dilué dans la solution Elliotts B® à **2 mg/mL** pendant 48 heures à 4 ou 23°C dans un récipient en verre ou une seringue en plastique PP.

Plusieurs articles traitent de la stabilité des médicaments administrés par voie intrathécale en mélange pour le méthotrexate, la cytarabine et l'hydrocortisone. Ces mélanges sont stables plusieurs heures (24 ou 48 heures) à température ambiante ou au réfrigérateur dans la solution Elliotts B® [36, 117].

Bien que les stabilités soient démontrées sur plusieurs jours, il convient d'être particulièrement prudent quant au risque de contamination bactériologique aux conséquences potentielles très lourdes par voie intrathécale ; c'est pourquoi il est toujours préconisé d'utiliser les solutions pour injections intrathécales extemporanément [115].

On peut s'étonner des concentrations étudiées pour l'administration intrathécale, en effet la dose utilisée le plus couramment est de 15 mg ; aux concentrations de 2 ou 2,5 mg/mL les volumes à injecter restent importants (7,5 ou 6 mL). En pratique, à l'UBCO nous utilisons la solution à 25 mg/mL sans dilution préalable.

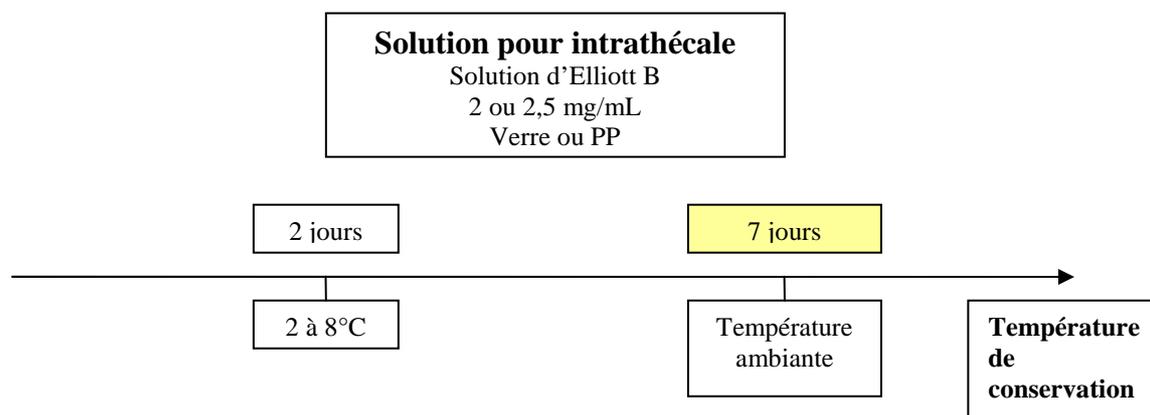


Figure 100 : Synthèse des données de stabilité des solutions de Ledertrexate[®] pour injection intrathécale

Autres voies d'administration

Beitz [19] a étudié la compatibilité du méthotrexate avec le PVC, le verre et le PE basse densité pendant 72 heures. Le médicament dilué à **0,36 mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% est stable (variation de la concentration inférieure à 5%) aussi bien au réfrigérateur qu'à température ambiante dans les 3 contenants étudiés.

Dilué dans du G5% à **0,96 mg/mL**, le méthotrexate est stable au moins 24 heures à température et lumière ambiantes dans des contenants en verre et PVC [25].

Aux concentrations de **1,25 et 12,5 mg/mL**, les solutions diluées dans du NaCl 0,9% ont été étudiées pendant 105 jours au réfrigérateur suivis de 7 jours à 25°C à l'abri de la lumière. La stabilité a été démontrée par HPLC dans des contenants en verre et PVC pendant toute la durée de l'étude [115, 123].

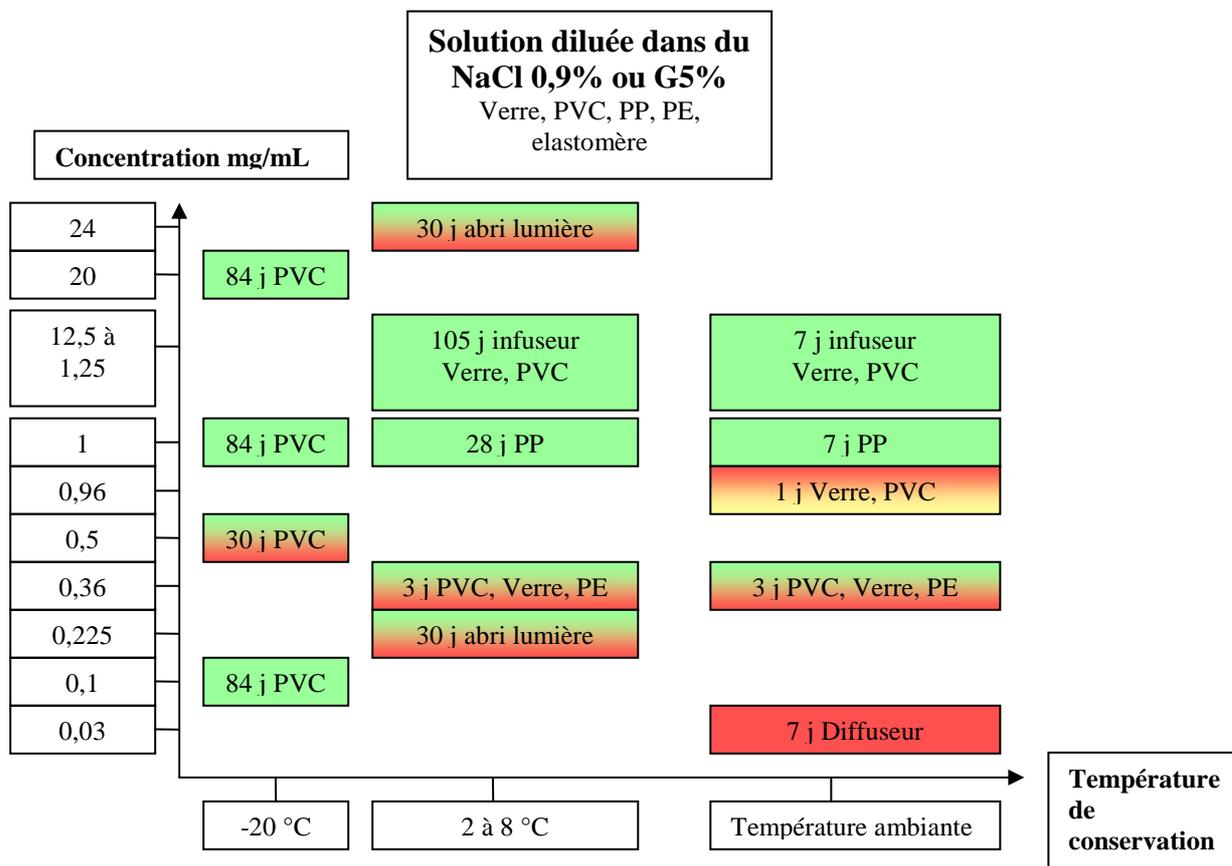


Figure 101 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de méthotrexate

Tableau 7 : Stabilité des médicaments génériques du méthotrexate

Génériques	Dosage mg 2,5, 25 ou 100 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Teva (RCP)	50, 500, 1 000, 5 000	NaCl, NaOH, EPPI	3 ans TA, AL	?
Merck (fournisseur)	5, 50, 500, 1 000, 5 000	NaCl, NaOH, EPPI	2 ans TA, AL	NaCl 0,9% ou G5% Verre, PVC, EVA 1,5 , 10 et 25 mg/mL 7 j TA ou 14 j 4°C
Bellon (RCP)	2,5, 5, 50, 500	NaCl, NaOH, EPPI	2 ans TA, AL 18 mois (5 mg)	NaCl 0,9% ou G5% : 12 h TA

B. Raltitrexed Tomudex®

DCI	Raltitrexed
Nom déposé	Tomudex®
Laboratoires	Astra Zeneca

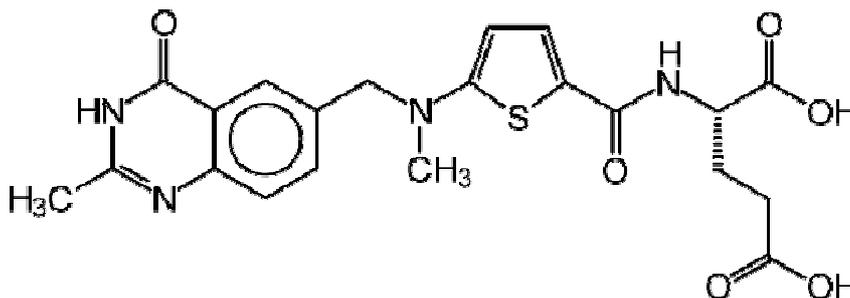


Figure 102 : Formule développée du raltitrexed

1. Généralités

C'est un inhibiteur direct et spécifique de la thymidylate synthétase. Dans le cadre de l'AMM, Tomudex® est indiqué dans le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine (capécitabine, 5 fluoro uracile) dans cette situation. Ce médicament est également indiqué dans le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines, dans le cadre d'un PTT [4].

Le raltitrexed s'administre en perfusion IV de 15 minutes à la posologie de 3 mg/m² toutes les 3 semaines.

Tomudex® est une poudre pour solution pour perfusion dosée à 2 mg dont les excipients sont le mannitol, l'hydrogénophosphate de sodium et l'hydroxyde de sodium qsp pH 7,4.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Le flacon peut être stocké à une température inférieure à 25°C à l'abri de la lumière pendant 3 ans à partir de la date de fabrication [6]. Le fournisseur nous précise dans un courrier de décembre 2007 que le dépassement ponctuel de la température sur une courte période (quelques heures) dans des limites pouvant aller jusqu'à 38/40°C est acceptable.

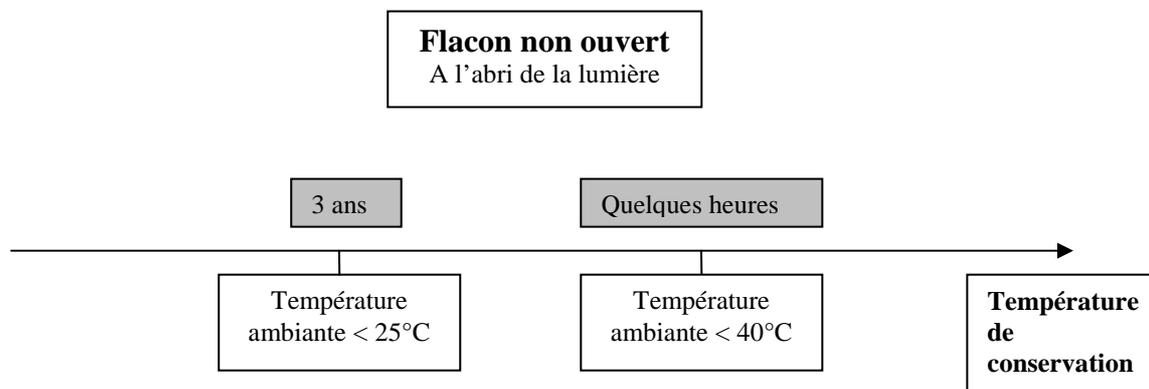


Figure 103 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Tomudex®

b) Conservation de la solution reconstituée

Tomudex® se reconstitue avec 4 mL d'EPPI. Après reconstitution, la stabilité est démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C. Chaque solution reconstituée ou diluée est à usage unique [6].

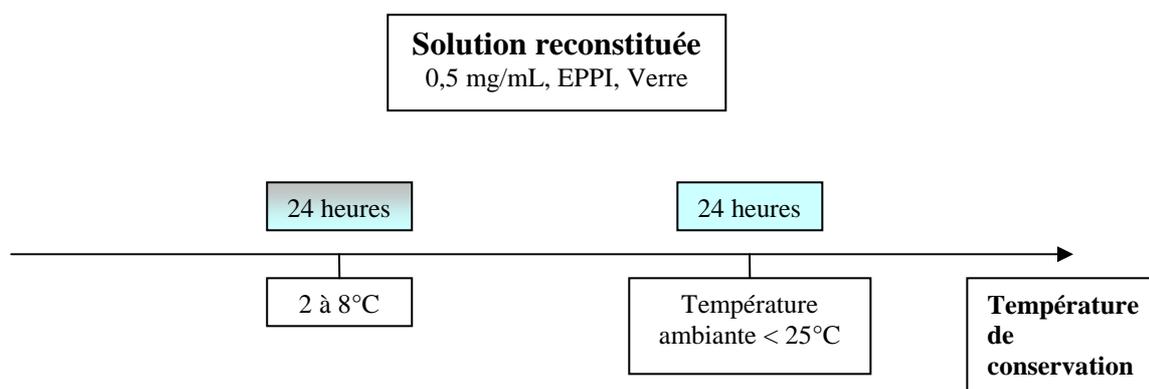


Figure 104 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Tomudex®

c) Conservation de la solution diluée

Après reconstitution, Tomudex® est dilué dans 50 à 250 mL de NaCl 0,9% ou G5% [6].

C. Pemetrexed Alimta®

DCI	Pemetrexed
Nom déposé	Alimta®
Laboratoires	Lilly

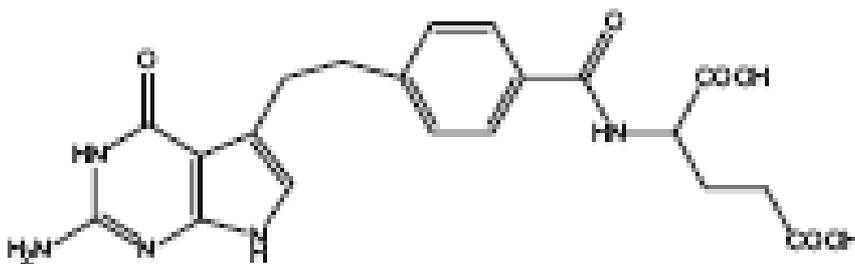


Figure 105 : Formule développée du pemetrexed

1. Généralités

Le pemetrexed est un antifolate polyvalent qui inhibe la thymidylate synthase, la dihydrofolate réductase et les enzymes folates dépendantes. Cet anticancéreux est indiqué selon l'AMM :

- dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résecable, en association au cisplatine, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure,
- en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.

Selon les référentiels de l'INCa [4, 5], Alimta® peut être utilisé dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires :

- dans le traitement du mésothéliome péritonéal,
- dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résecable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association au carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine.

Il s'administre en perfusion IV de 10 minutes à la posologie de 500 mg/m² tous les 21 jours.

Alimta® est une poudre pour solution à diluer pour perfusion dosée à 500 mg par flacon. Les excipients sont le mannitol, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

Une incompatibilité entre le pemetrexed et le calcium est notée, ce qui **contre-indique les solutions de Ringer lactate** lors de la reconstitution ou dilution [6].

- Contenants

Les dossiers du Chnim [1] et Stabilis [123] reprennent les données du fournisseur et précisent la compatibilité du pemetrexed avec les poches en PVC et polyoléfine.

- Température

La solution diluée dans du G5% ou du NaCl 0,9% dans des poches de PVC, aux concentrations de **2, 10 et 20 mg/mL** est stable 2 jours à température ambiante, à l'abri ou non de la lumière et 31 jours au réfrigérateur. Cependant, on remarque l'apparition d'un nombre important de microparticules, particulièrement dans les poches conservées longtemps au réfrigérateur. Les auteurs conseillent donc de limiter la conservation des poches au réfrigérateur à 24 heures ou 2 jours à température ambiante [133].

Zhang *et al* [135] ont évalué la stabilité de ces solutions congelées à -20°C pendant 90 jours. La conclusion de l'étude est la suivante : bien que le pemetrexed soit chimiquement stable (diminution de la concentration inférieure à 10% de la concentration initiale) (dosage par HPLC) pendant 90 jours à -20°C , une quantité substantielle de microparticules (des centaines de particules de $10\ \mu\text{m}$ de diamètre par millilitre) apparaît dans les solutions diluées de pemetrexed lors d'un entreposage prolongé à -20°C . L'origine de ces particules est inconnue mais semble liée au stockage dans des poches en PVC. Il est recommandé d'éviter de congeler les solutions de pemetrexed (conservées dans des poches en PVC).

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve à température ambiante pendant 2 ans [6]. Le fournisseur nous précise qu'aucune dégradation de la spécialité n'a été observée après conservation du flacon 2 jours à -20°C (appel du 17 juillet 2008).

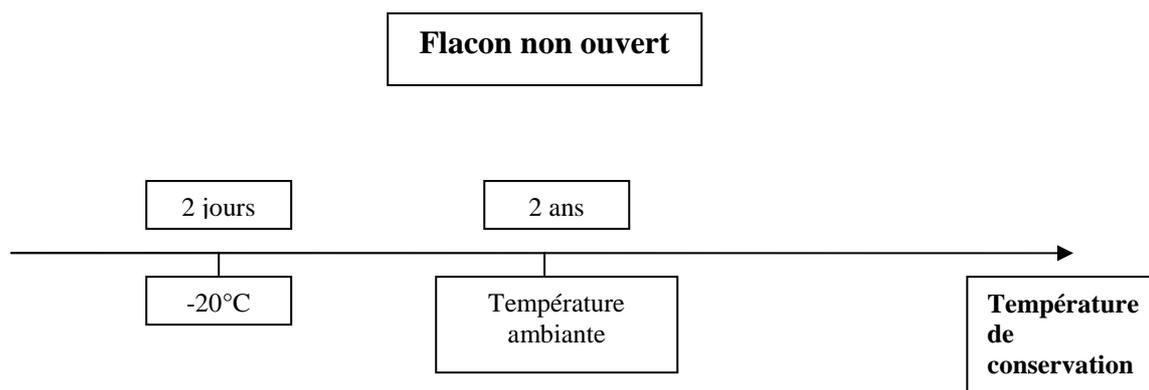


Figure 106 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Alimta®

c) Conservation de la solution reconstituée

Cette poudre doit être reconstituée avec 20 mL de NaCl 0,9% afin d'obtenir une solution à 25 mg/mL. Ces solutions se conservent 24 heures à 25°C [6].

L'équipe de Zhang a mené plusieurs études sur la stabilité du pemetrexed. L'objectif de la première [134] était d'évaluer la stabilité du pemetrexed reconstitué selon les recommandations du fournisseur conditionné en seringues de 20 mL de polypropylène. La stabilité physique et chimique a été étudiée lors de la mise en seringue ainsi qu'après 2 jours à 23°C ou 31 jours à 4°C. Les solutions de pemetrexed demeurent physiquement et chimiquement stables dans ces conditions.

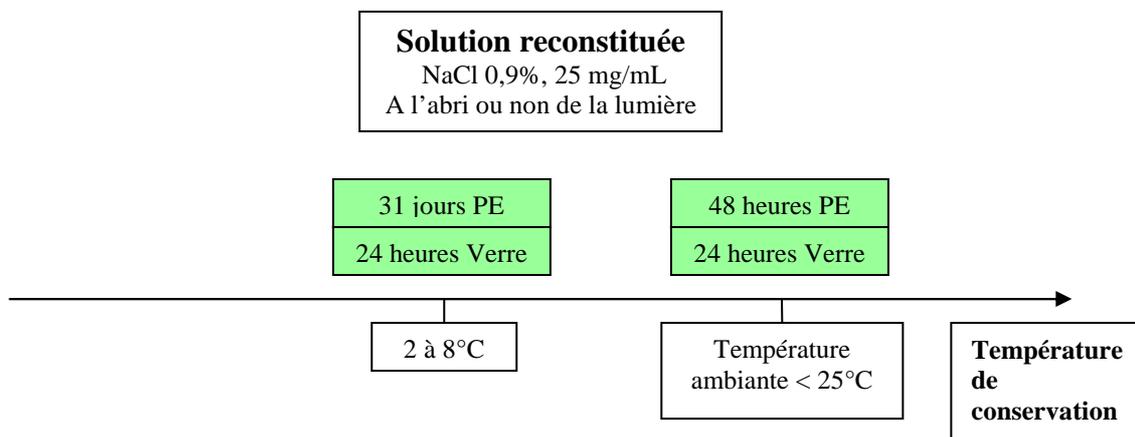


Figure 107 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Alimta®

d) Conservation de la solution diluée

La reconstitution est suivie d'une dilution dans 100 mL de NaCl 0,9%. Ces solutions diluées se conservent 24 heures au réfrigérateur ou à 25°C bien que le réfrigérateur soit recommandé [6].

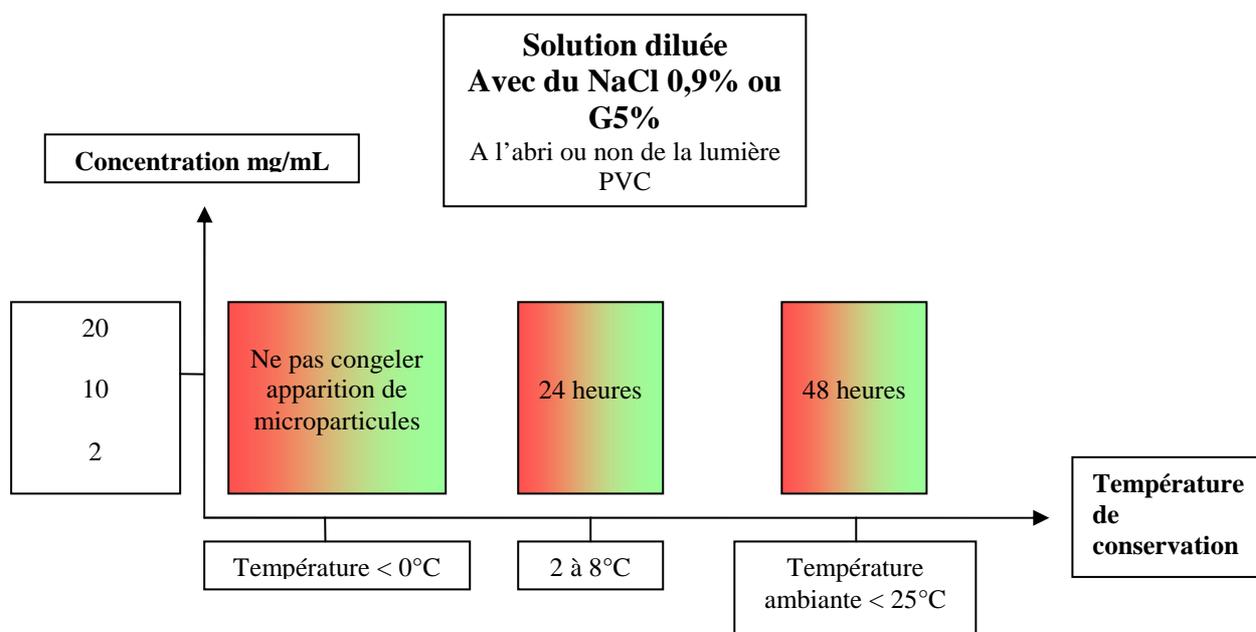


Figure 108 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Alimta®

A. **Fludarabine Fludara®**

DCI	Fludarabine
Nom déposé	Fludara®
Laboratoires	Schering

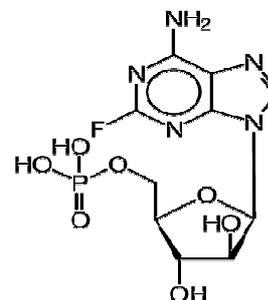


Figure 109 : Formule développée de la fludarabine

1. Généralités

La fludarabine est un analogue de l'adénine. Ce médicament est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes. Le traitement en première ligne avec ce médicament doit uniquement être initié chez les patients en stade avancé de la maladie, Rai stade III/IV (Binet stade C) ou Rai stade I/II (Binet stade A/B) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression. Il s'administre par voie injectable en perfusion de 30 minutes ou en bolus à la posologie de 25 mg/m²/j pendant 5 jours tous les 28 jours pendant 6 cycles.

Fludara® se présente sous forme d'un flacon de lyophilisat pour usage parentéral dosé à 50 mg de phosphate de fludarabine. Les excipients sont le mannitol et l'hydroxyde de sodium (qsp pH 7,7).

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- pH

La solution reconstituée est stable dans les solutions aqueuses dont le pH est compris entre 4,5 et 8 ; le pH optimum de stabilité est 7,6 [115].

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve à une température inférieure à 30°C pendant 3 ans [6].

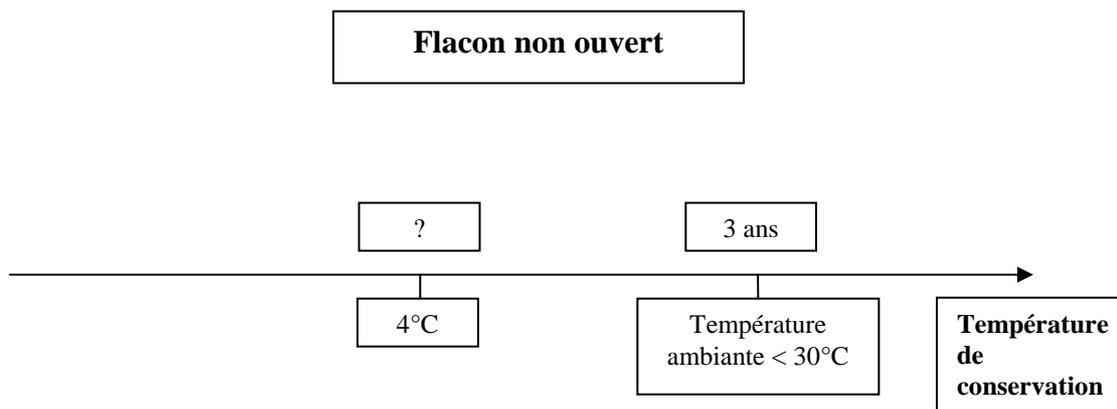


Figure 110 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Fludara®

c) Conservation de la solution reconstituée

Après reconstitution avec 2 mL d'EPPI, (concentration à 25 mg/mL et pH compris entre 7,2 et 8,2) la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 7 jours à 4°C (renouvellement AMM 11/10/2006). La solution reconstituée selon les recommandations du fournisseur est stable 16 jours à la lumière et à température ambiante [115, 123].

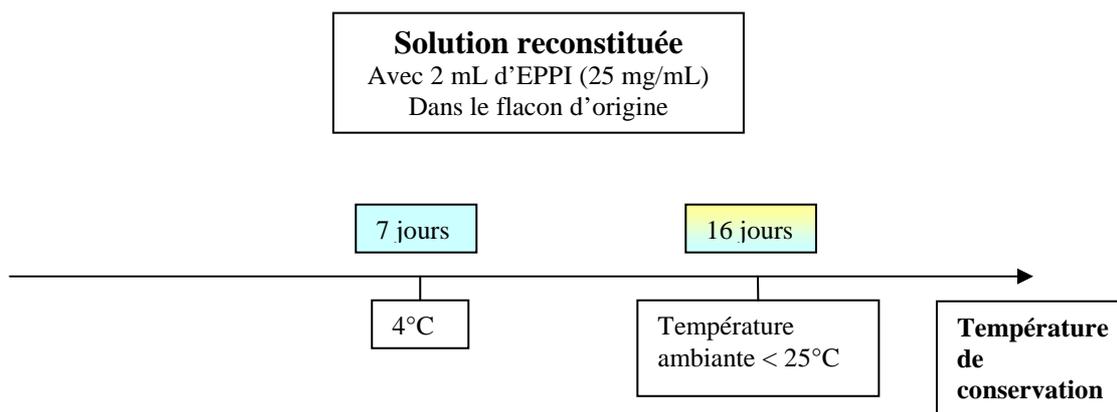


Figure 111 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Fludara®

d) Conservation de la solution diluée

La dilution est possible dans 100 ou 125 mL de NaCl 0,9% ou de G5%. Il n'y a pas de données de conservation disponibles [6]. Les dossiers du Cnhim [1] précisent que pour une injection en bolus, il faut diluer la dose nécessaire dans 10 mL de NaCl 0,9%.

Les solutions diluées à une concentration de **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G 5 % sont stables au moins 52 heures conservées entre 2 et 8°C ou entre 22 et 25°C dans un contenant en verre ou en PVC [68]. Dans les mêmes solvants et contenants, la stabilité a été démontrée 48 heures à 25°C ou entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière pour une concentration de **0,04 mg/mL** [68].

Pour une concentration de **1 mg/mL**, la stabilité est démontrée pendant 16 jours à 25°C à la lumière, le contenant n'est pas précisé (perte inférieure à 3%) [64, 68, 115, 123].

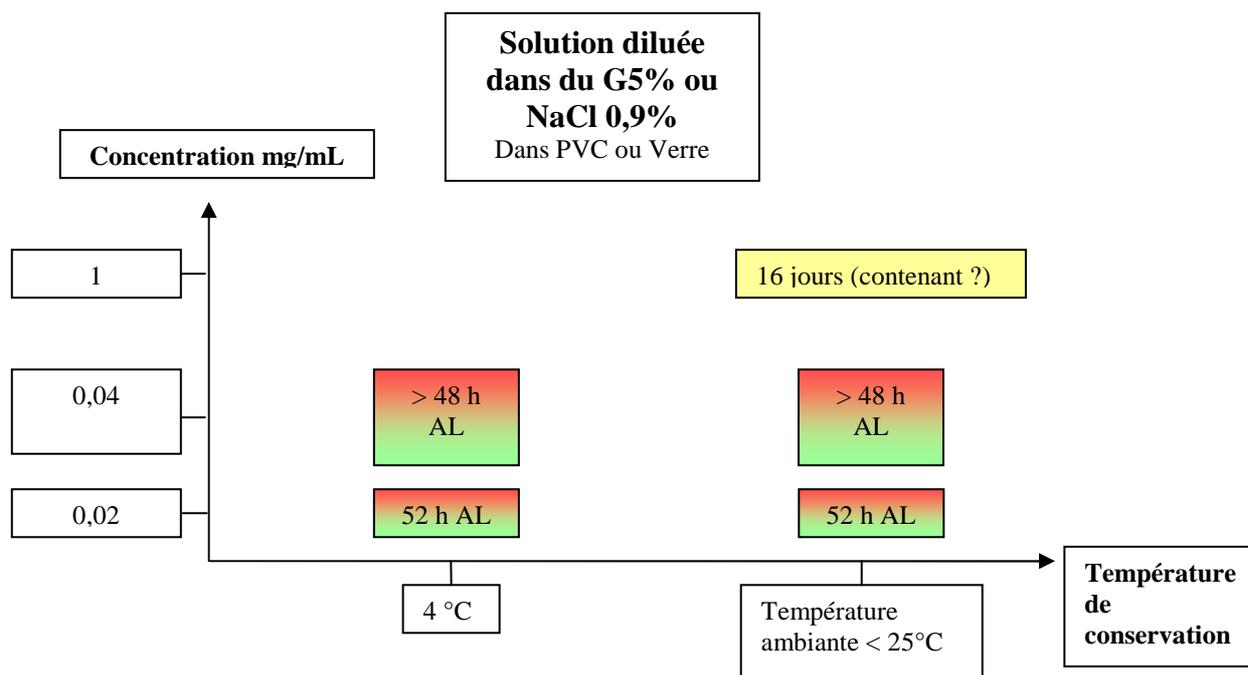


Figure 112 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Fludara®

Fludarabine TVC®

Il existe une nouvelle spécialité Fludarabine TVC® 25mg/mL flacon 2 mL, solution à diluer injectable ou pour perfusion des laboratoires TEVA Classics commercialisée depuis mars 2008 (AMM du 23/10/2007).

a) Conservation la spécialité

Le flacon non ouvert se conserve 18 mois entre 2 et 8°C et ne doit pas être congelé (données du fournisseur).

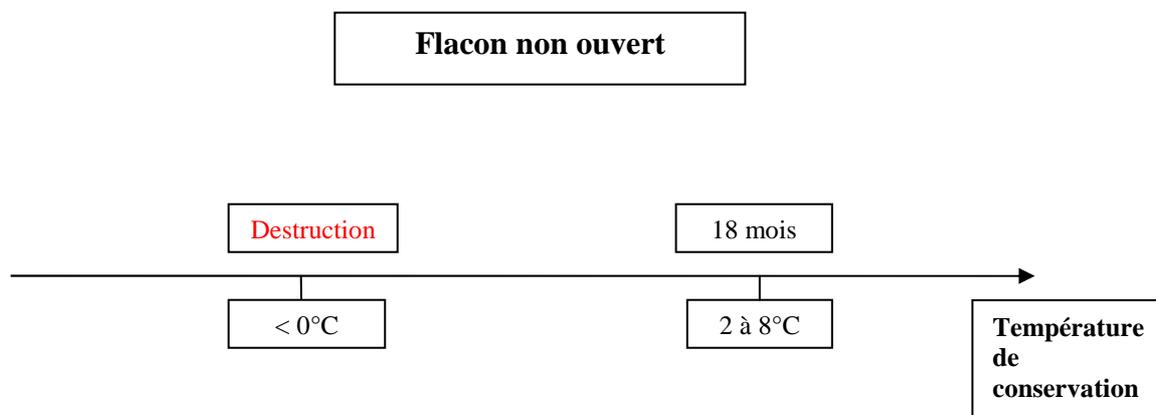


Figure 113 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Fludarabine TVC®

b) Conservation après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution à diluer injectable ou pour perfusion a été démontrée pendant 3 jours à 25°C, et entre 2 et 8°C lorsqu'elle est diluée dans une solution pour perfusion de NaCl 0,9% ou de G5%. On suppose que les concentrations testées sont conformes à celles de l'AMM.

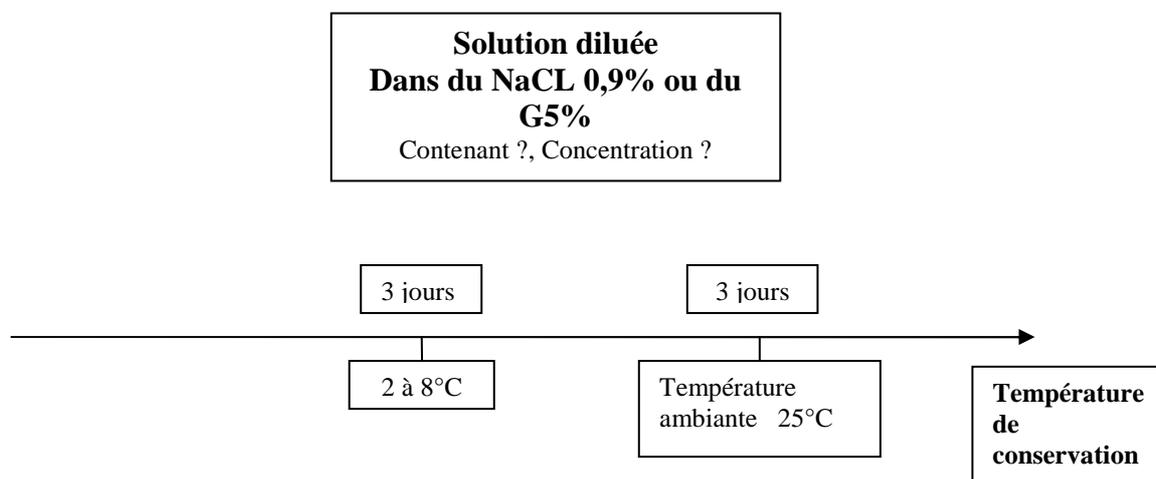


Figure 114 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Fludarabine TVC®

B. Cladribine Leustatine®

DCI	Cladribine
Nom déposé	Leustatine®
Laboratoires	Janssen Cilag

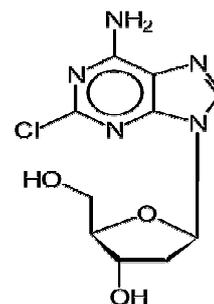


Figure 115 : Formule développée de la cladribine

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. La posologie recommandée consiste en une cure unique de cladribine administrée en perfusion continue de 24 heures pendant 7 jours consécutifs à raison de 0,1 mg/kg de poids corporel par jour.

Leustatine® est une solution injectable pour perfusion dosée à 10 mg/10 mL, les excipients sont le chlorure de sodium, l'acide phosphorique, l'hydrogénophosphate de sodium heptahydraté et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Il peut se former un **précipité si le produit est exposé à de basses températures**, celui-ci se dissout naturellement à température ambiante ne dépassant pas 25°C en agitant le flacon énergiquement. En cas de congélation, laisser le flacon décongeler naturellement à température ambiante, le flacon se conserve alors jusqu'à la date de péremption entre 2 et 8°C, il est recommandé de ne pas le recongeler [6].

La cladribine n'est pas sensible à la température puisqu'elle ne se décompose pas entre 37 et 80°C [112].

- Solvant

La dilution s'effectue dans une poche de NaCl 0,9% de 100 à 500 mL. **L'emploi de G5% est déconseillé** en raison d'une intensification de la dégradation de la cladribine [6].

- Compatibilités

Au vu des données limitées en matière de compatibilité il est conseillé d'utiliser des poches et tubulures de perfusion en PVC [6].

- pH

La cladribine est plus stable en milieu basique ou neutre qu'en milieu acide [112].

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve 3 ans au réfrigérateur avant ouverture [6]. Dans un courrier, le fournisseur nous confirme que tout flacon non conservé au réfrigérateur est inutilisable cependant après un stockage des flacons pendant 7 jours à 37°C, une perte de 5% seulement est observée [115].

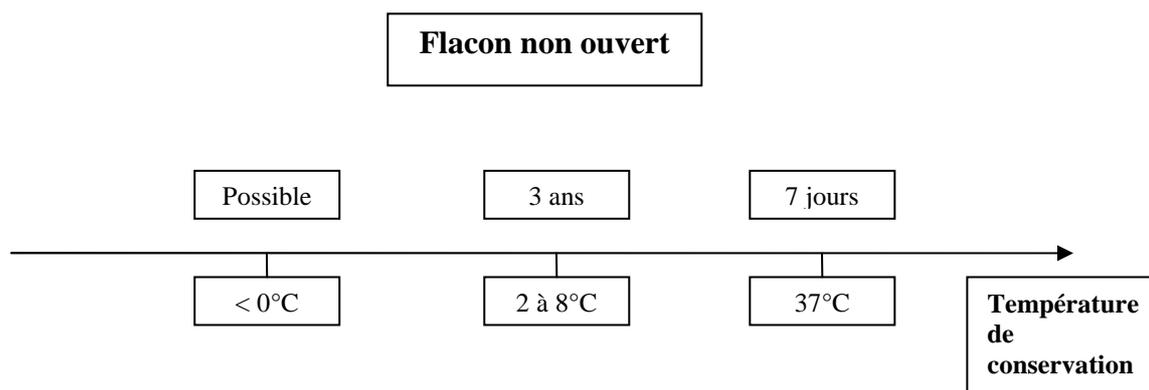


Figure 116 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Leustatine®

c) Conservation de la solution diluée

Après dilution, les solutions peuvent se conserver 24 heures entre 2 et 8°C avant le début d'administration, puis 24 heures (durée de la perfusion) à température ambiante ne dépassant pas 25°C et à la lumière ambiante [6].

La stabilité de la solution diluée à **0,016 mg/mL** dans le NaCl 0,9% a été démontrée par une technique HPLC pendant 30 jours à 18°C et à 4°C, à l'abri ou non de la lumière dans une poche en PVC [115, 123].

D'autres auteurs ont étudié une solution diluée dans le NaCl 0,9% à **0,024 mg/mL** dans un flacon en verre ; après 2 semaines à 4°C il n'ont pas trouvé de perte de concentration (technique de dosage non précisée) [115].

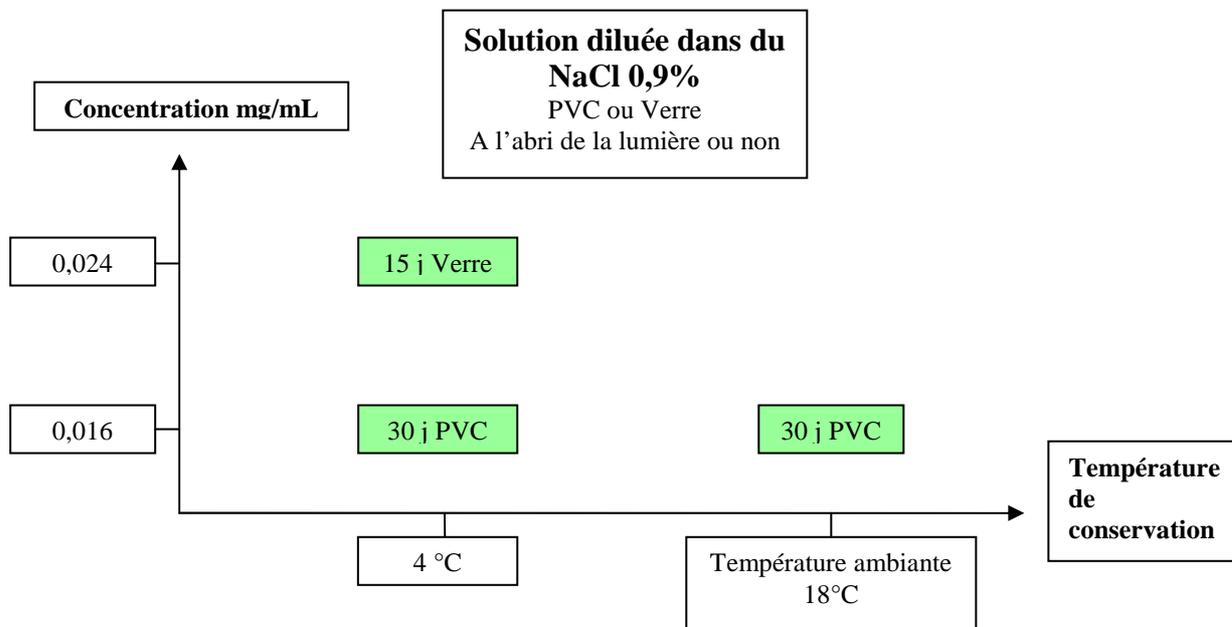


Figure 117 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Leustatine®

C. Cladribine Litak[®]

DCI	Cladribine
Nom déposé	Litak [®]
Laboratoires	Lipomed

1. Généralités

Litak[®] est une forme de cladribine pour injection sous-cutanée utilisée dans la même indication que Leustatine[®] à la posologie de 0,14 mg/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours ; une cure unique est administrée.

Litak[®] se présente sous forme d'une solution injectable de cladribine dosée à 2 mg/mL, il s'agit de flacon de 10 mg. Les excipients sont le chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 4 ans au réfrigérateur, le Vidal recommande de ne pas les congeler [6].

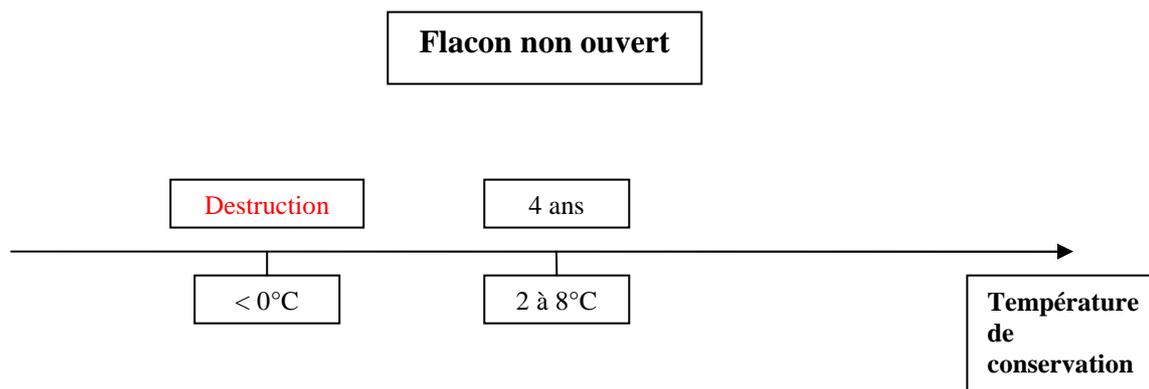


Figure 118 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Litak[®]

b) Conservation de la solution mère

La solution est injectée directement sans dilution préalable, après l'avoir remise à température ambiante [6].

D. Clofarabine Evoltra®

DCI	Clofarabine
Nom déposé	Evoltra®
Laboratoires	Bioenvision Limited

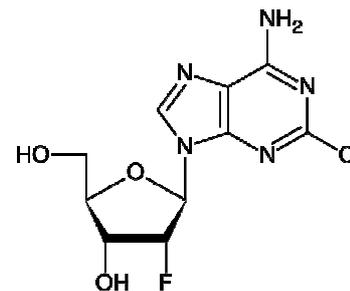


Figure 119 : Formule développée de la clofarabine

1. Généralités

Son activité antitumorale serait due à 3 mécanismes :

- inhibition de l'ADN polymérase α entraînant la terminaison de l'élongation d'une chaîne d'ADN et/ou la synthèse/réparation de l'ADN,
- inhibition de la ribonucléotide réductase avec réduction de la concentration cellulaire en désoxynucléotide triphosphate (dNTP),
- rupture de l'intégrité de la membrane mitochondriale avec libération du cytochrome C et d'autres facteurs pro-apoptotiques entraînant l'apoptose même chez des lymphocytes non en division.

La clofarabine est indiquée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloïdes réfractaires après au moins deux lignes de traitement. Les posologies sont variables selon l'âge : chez l'enfant la posologie est de 52 mg/m²/j ; chez l'adulte elle est de 40 mg/m²/j. La clofarabine s'administre en perfusion de 2 heures pendant 5 jours tous les 21 jours.

Evoltra® est une solution à diluer pour perfusion dosée à 1mg/mL (flacon de 20mL). Les excipients sont le chlorure de sodium et l'EPPI ; le pH est compris entre 4,5 et 7,5.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans à température ambiante, le Vidal recommande de ne pas les congeler [6].

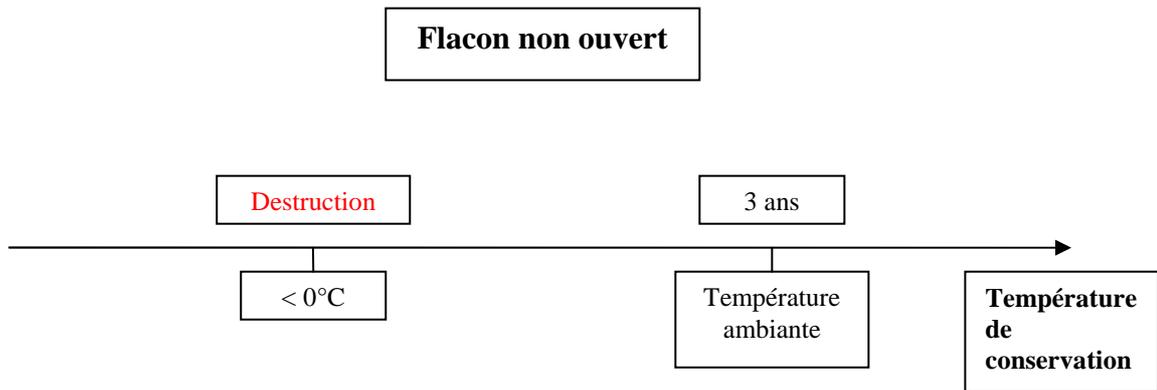


Figure 120 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Evoltra®

b) Conservation de la solution diluée

Le médicament dilué dans du NaCl 0,9 % est chimiquement et physiquement stable pendant 3 jours à une température comprise entre 2 et 8°C et à température ambiante. Le volume de dilution dépend de la surface corporelle du patient, pour un adulte la solution sera diluée dans une poche de 150 mL, pour un enfant (SC < 1,44 m²) dans une poche de 100 mL ; en ayant retiré préalablement le même volume que celui ajouté.

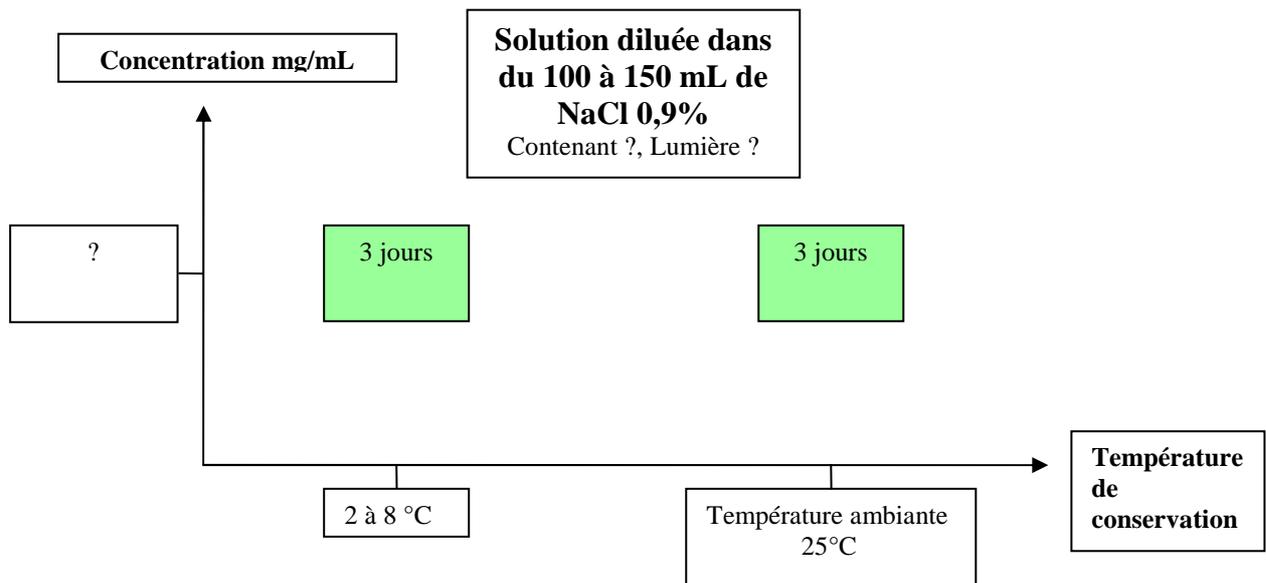


Figure 121 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Evoltra®

E. Pentostatine Nipent®

DCI	Pentostatine
Nom déposé	Nipent®
Laboratoires	Mayne Pharma

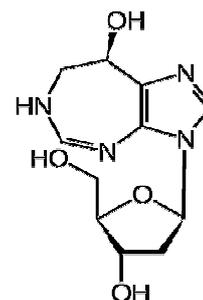


Figure 122 : Formule développée de la pentostatine

1. Généralités

La pentostatine est un analogue des purines qui agit par blocage de l'adénosine déaminase (ADA), enzyme indispensable à la synthèse des bases puriques. L'activité de l'ADA est maximale dans les cellules du système lymphoïde, et plus élevée dans les lymphocytes T tumoraux que dans les lymphocytes T normaux.

La pentostatine est indiquée en monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte à la posologie de 4 mg/m² toutes les 2 semaines en perfusion IV brève.

Nipent® est un lyophilisat pour usage parentéral, le flacon est dosé à 10 mg et les excipients sont le mannitol et l'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique qsp pH 7 à 8,2.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

La solution reconstituée est à diluer dans 25 ou 50 mL de NaCl 0,9% ou de G5% [6].

- Compatibilités

Il n'existe **pas d'incompatibilité avec le PVC** dans une gamme de concentrations comprises entre **0,18 et 0,30 mg/mL** [6]. Cette gamme correspond tout à fait aux situations rencontrées en pratique (4 mg/m² dans 25 ou 50 mL pour une surface corporelle comprise la plupart du temps entre 1,6 et 2 m²).

- pH

Les solutions acides doivent être évitées [6]. Les données du Handbook [115] et de Husson [68] concordent avec celles du RCP, elles confirment l'incompatibilité de Nipent® en conditions acides qui entraînent une dégradation de la molécule. Le pH le plus optimum est compris entre 6,5 et 11,5.

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve entre 2 et 8°C pendant 36 mois [6].

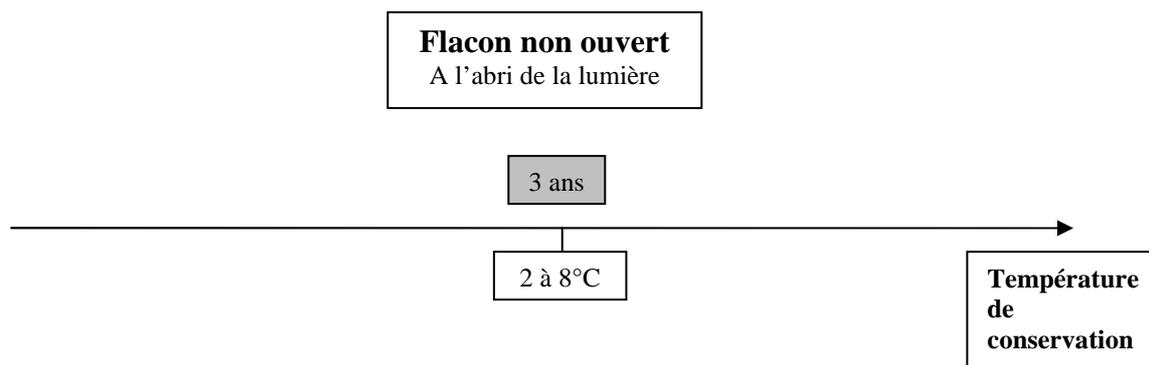


Figure 123 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Nipent®

c) Conservation de la solution reconstituée

Nipent® doit être reconstitué avec 5 mL d'EPPI, on obtient une solution concentrée à 2 mg/mL dont le pH est compris entre 7 et 8,2. Cette solution doit être utilisée dans les 8 heures à une température ne dépassant pas 25°C [6]. Selon Trissel et Vigneron, la solution reconstituée est stable 72 heures à température ambiante [115, 123].

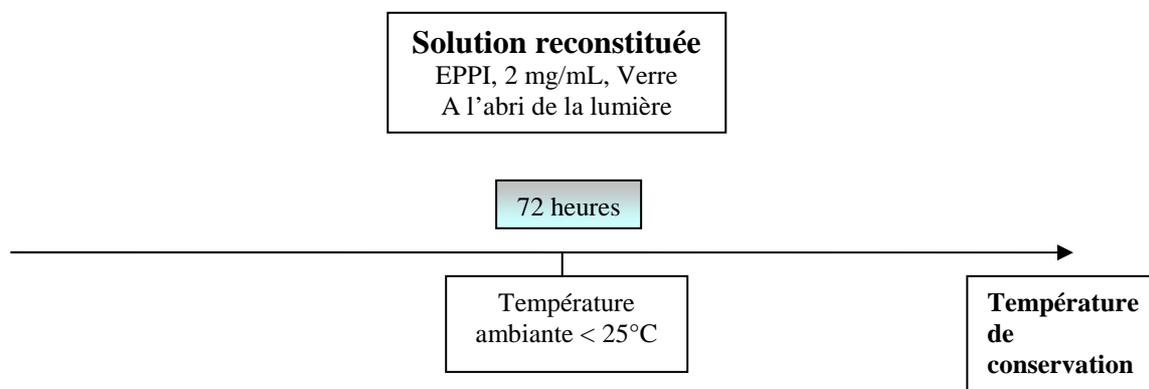


Figure 124 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Nipent®

d) Conservation de la solution diluée

La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures à une température ne dépassant pas 25°C [6].

Trissel [115] répertorie d'autres études qui nous apprennent que la pentostatine est stable plus longtemps après dilution mais ces études sont menées dans des gammes de concentrations peu intéressantes dans la pratique quotidienne (0,002 à 0,02 mg/mL), elles indiquent tout de même que la stabilité diminue lorsque les solutions sont moins concentrées (à 0,02 mg/mL, stabilité de 48 heures à température ambiante dans le RL, NaCl 0,9% ou G5%

et de 96 heures au réfrigérateur dans le NaCl 0,9% ou le G5% ; à 0,002 mg/mL dans le G5%, stabilité de 11 heures à 23°C ; dans le NaCl 0,9% stabilité de 48 heures à 23°C, dans des contenants en verre et PVC).

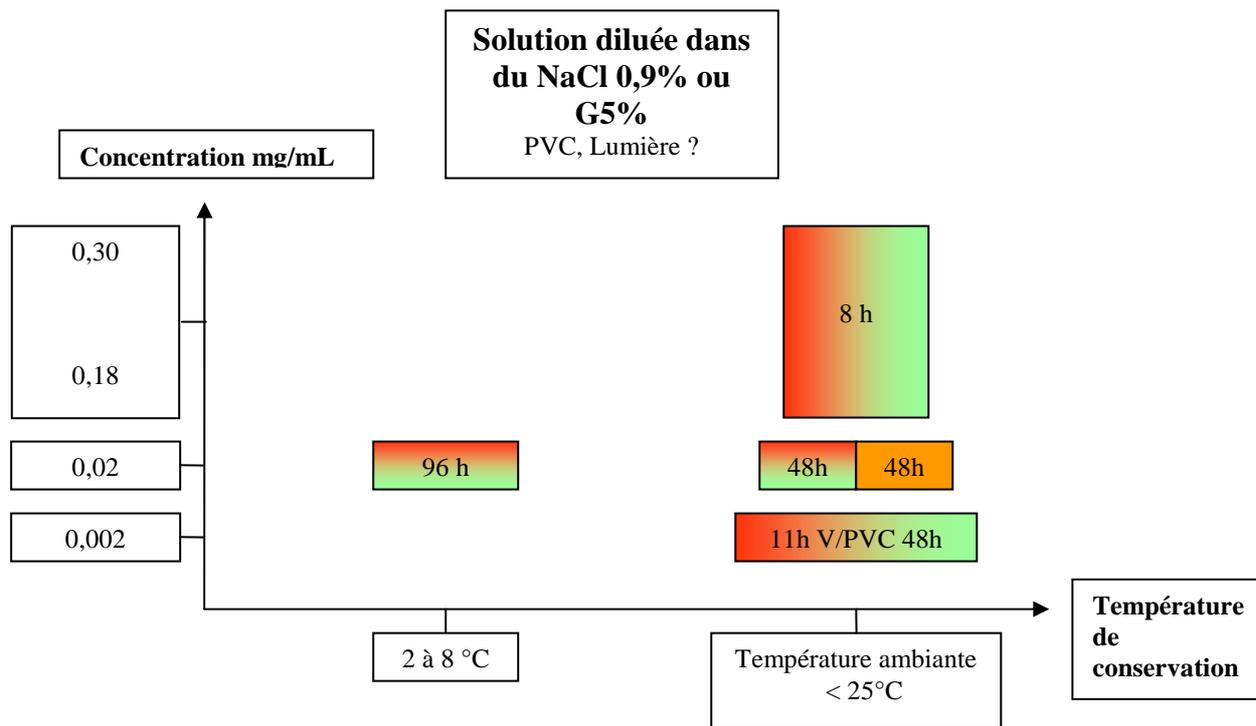


Figure 125 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Nipent®

F. Nélarabine Atriance®

DCI	Nélarabine
Nom déposé	Atriance®
Laboratoires	GlaxoSmithKline

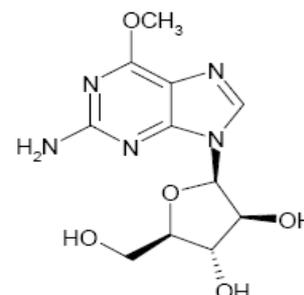


Figure 126 : Formule développée de la nélarabine

1. Généralités

La nélarabine est un analogue des purines, elle conduit à l'inhibition de la synthèse de l'ADN dans les blastes leucémiques ; in vitro les cellules T sont plus sensibles à l'action de la nélarabine que les cellules B.

Cet anticancéreux est indiqué dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.

La nélarabine est administrée par voie IV. Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 1 500 mg/m² en perfusion IV de 2 heures, les 1^{er}, 3^e et 5^e jours et ce tous les 21 jours. Chez l'enfant et adolescent de moins de 21 ans, la posologie est de 650 mg/m² en perfusion d'une heure pendant 5 jours consécutifs tous les 21 jours.

Atriance® se présente sous forme d'une solution pour perfusion à 5 mg/mL, chaque flacon contient 50 mL de solution soit 250 mg de nélarabine. Les excipients sont le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 24 mois à température ambiante sans précaution particulière [6].

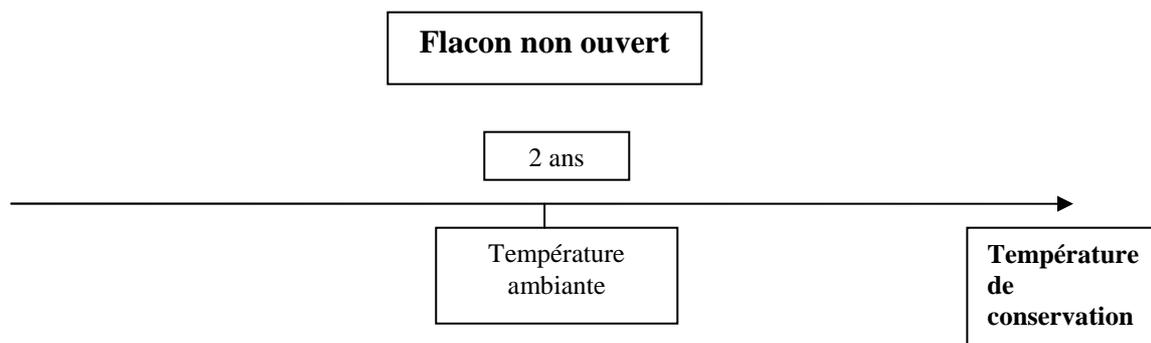


Figure 127 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Atriance®

b) Conservation de la solution mère

Après ouverture, ce médicament se conserve 8 heures à une température ne dépassant pas 30°C [6].

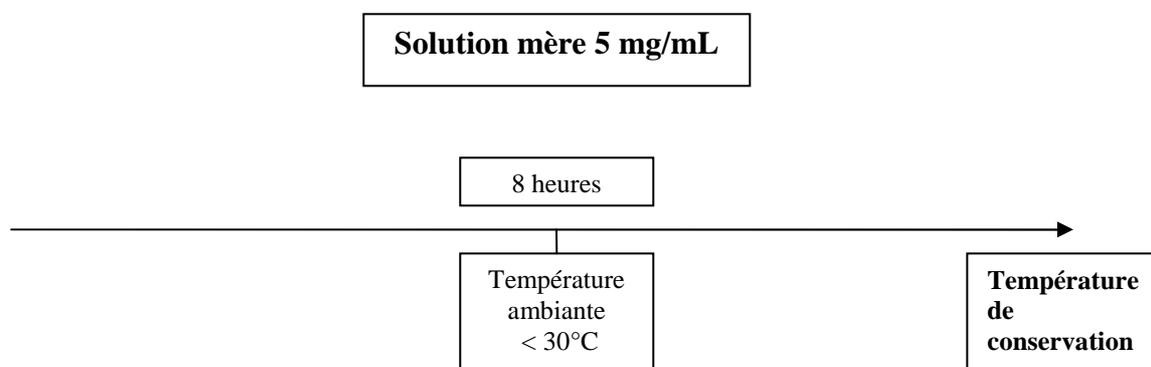


Figure 128 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère d'Atriance®

c) Conservation de la solution diluée

Aucune information n'est mentionnée sur les modalités de préparation de ce médicament, faut-il le diluer avant administration ? Si oui, dans quel solvant ? À quelle concentration ?

Antypyrimidines

A. Cytarabine Aracytine®

DCI	Cytarabine
Nom déposé	Aracytine®
Laboratoires	Pfizer

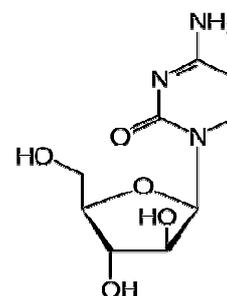


Figure 129 : Formule développée de la cytarabine

1. Généralités

La cytarabine est un nucléoside pyrimidique de synthèse proche de la cytidine. Elle inhibe aussi l'ADN-polymérase interférant ainsi avec la synthèse de l'ADN.

La cytarabine est indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique de l'adulte et de l'enfant, de la leucémie aiguë lymphoblastique et sa localisation méningée, de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique ou des myélodysplasies.

La cytarabine est également indiquée dans la prévention des localisations méningées des leucémies par voie intrathécale et souvent associée au méthotrexate et aux corticoïdes.

Ce médicament peut être administré par voies IV, sous-cutanée, intrathécale. Les posologies sont très variables, de 20 mg/m² par voie intrathécale ou sous cutanée jusqu'à 3 g/m² en IV directe ou en perfusion continue.

Aracytine® est une poudre pour solution injectable. Les dosages disponibles sont 100 mg, 500 mg, 1 g et 2 g. Le flacon de 100 mg est livré avec 5 mL d'un solvant composé d'alcool benzylique et d'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

La solution reconstituée peut être diluée avant administration dans des poches de 250 mL de NaCl 0,9% ou G5% [6].

Les solutions de cytarabine diluées à **5 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du Ringer lactate dans un récipient en verre sont stables 7 jours à température et lumière ambiantes (25°C), 3% de pertes sont observés dans le NaCl 0,9% [43].

- Compatibilités

EVA

Diluées à **1,25 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% dans un contenant en EVA, la cytarabine est stable 28 jours à 4 ou 22°C et 7 jours à 35°C à l'abri de la lumière [100].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 4 ans à température ambiante [6].

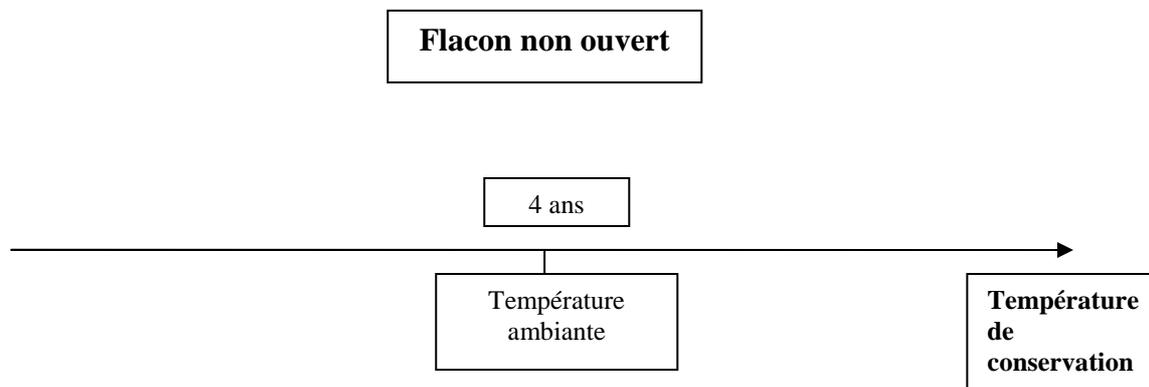


Figure 130 : Synthèse des données de stabilité des flacons d' Aracytine®

c) Conservation de la solution reconstituée

D'après la littérature [68, 123], les lyophilisats se reconstituent avec du NaCl 0,9% ou du G5% de façon à obtenir une solution concentrée entre 10 et 50 mg/mL.

Les solutions reconstituées avec de l'EPPI aux concentrations de **20 et 50 mg/mL** sont stables 30 jours à l'abri de la lumière dans un contenant en polypropylène au réfrigérateur et à température ambiante [123].

Reconstituée à 25 mg/mL dans du NaCl 0,9% ou du G5% dans un contenant en EVA, la cytarabine est stable 28 jours à 4 ou 22°C et 7 jours à 35°C à l'abri de la lumière [100].

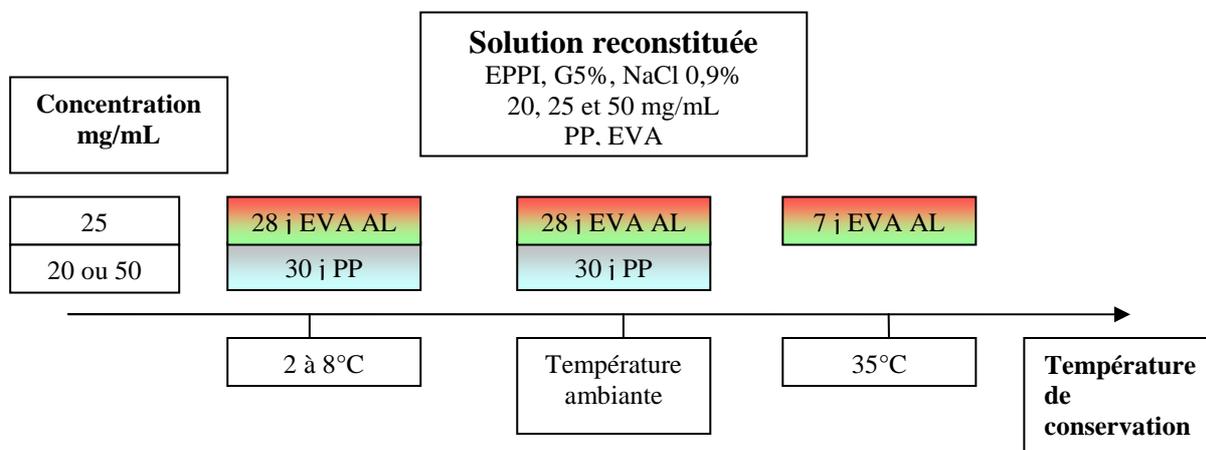


Figure 131 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées d'Aracytine®

d) Conservation de la solution diluée

Voie intrathécale

En cas d'injection intrathécale, la reconstitution du flacon de 100 mg doit être faite avec du LCR autologue ou du NaCl 0,9% mais ne pas utiliser le solvant fourni ; l'injection doit alors être immédiate [6].

Pour les injections intrathécales, il ne faut surtout pas utiliser de solvant contenant un conservateur ; l'Elliotts B[®] solution est souvent utilisée, c'est une solution stérile, isotonique sans conservateur qui se rapproche du LCR. Sa composition est la suivante : chlorure de sodium, bicarbonate de sodium, dextrose, sulfate de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de calcium et phosphate de sodium [2]. Dans cette solution la cytarabine diluée à 5 mg/mL est stable 7 jours à 25°C à la lumière ambiante dans un récipient en verre [43]. Cette solution joue le rôle de tampon et permet de maintenir la solution à un pH physiologique compris entre 7,2 et 7,8 [43]; l'intérêt majeur de cette solution est de diminuer les effets indésirables liés à l'injection intrathécale [59].

Une autre étude [136] a confirmé la stabilité de la cytarabine diluée dans la solution Elliotts B[®] à 3 mg/mL pendant 48 heures à 4 ou 23°C dans un récipient en verre ou une seringue en plastique (type non précisé).

Plusieurs articles traitent de la stabilité des médicaments administrés par voie intrathécale en mélange pour le méthotrexate, la cytarabine et l'hydrocortisone. Ces mélanges sont stables plusieurs heures (24 ou 48 heures) à température ambiante ou au réfrigérateur dans la solution Elliotts B[®] [36, 117]. Ces données nous confirment la stabilité de la cytarabine utilisée par voie intrathécale sur plusieurs jours.

Bien que les stabilités soient démontrées sur plusieurs jours, il convient d'être particulièrement prudent quant au risque de contamination bactériologique aux conséquences potentielles très lourdes par voie intrathécale ; c'est pourquoi il est toujours préconisé d'utiliser les solutions pour injections intrathécales extemporanément [115].

On peut s'étonner des concentrations étudiées pour l'administration intrathécale, en effet la dose utilisée le plus couramment est de 40 mg ; aux concentrations de 5 ou 3 mg/mL les volumes à injecter restent importants (8 ou 13 mL).

En pratique à l'UBCO, les flacons de 100 mg sont reconstitués avec 1 mL de solvant (NaCl 0,9%) pour limiter au maximum le volume. On a considéré que plus la concentration était élevée, plus la solution était stable. Sans données, une solution de 100 mg/mL est probablement stable plus de 30 jours. A défaut nous utilisons pour des raisons pratiques une durée de stabilité de 24 heures.

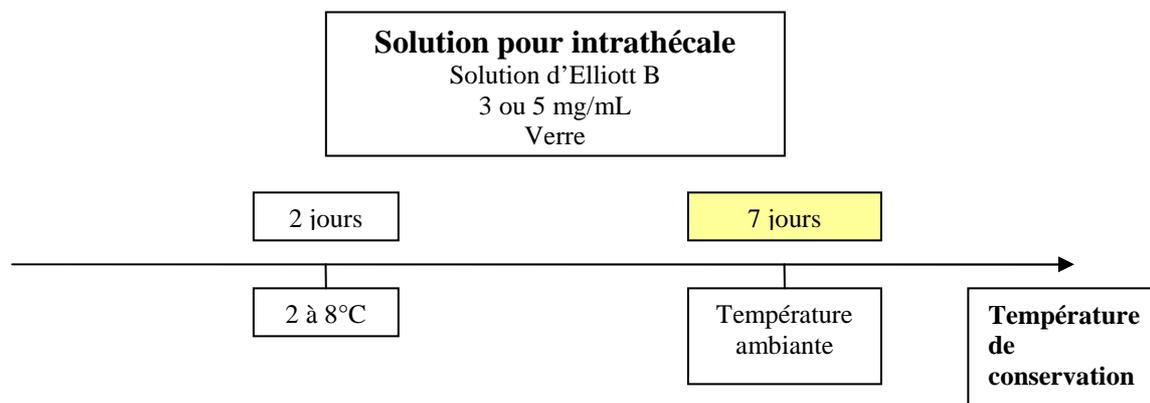


Figure 132 : Synthèse des données de stabilité des solutions d'Aracytine® pour voie intrathécale

L'ensemble des études citées ci-dessus concordent sur le fait qu'il n'existe pas d'incompatibilité entre la cytarabine et les différents contenants utilisables. Le solvant, la température et la lumière ne semblent pas interférer dans les durées de stabilité. La cytarabine est stable pour une très large gamme de concentrations.

Les données suivantes sont répertoriées par Trissel [115], la cytarabine est stable au moins 24 heures à température et lumière ambiantes diluée dans du G5% aux concentrations de **1,83 et 1,87 mg/mL** (contenants en PVC et verre). A **8, 24 ou 32 mg/mL** dans du G5% ou du NaCl 0,9%, on n'observe aucune perte de principe actif pendant 7 jours à -20, 4 ou 25°C dans des poches de PVC.

Diluée à **0,267 mg/mL** dans du G5%, la cytarabine est stable 72 heures, les autres conditions ne sont pas précisées [103].

Dans du G5%, à **0,157 mg/mL** dans un contenant en PVC ou PE, on peut conserver les solutions 48 heures à 4 ou 25°C, à l'abri de la lumière ou non [38].

Beitz [19] a démontré que la cytarabine est stable au moins 72 heures après dilution dans du NaCl 0,9% ou du G5% à une concentration de **0,144 mg/mL** à 4 ou 23°C à l'abri de la lumière dans poches en PE ou PVC ou dans un flacon verre (variation de la concentration inférieure à 3%). Les concentrations sont mesurées par HPLC, les variations sont indépendantes du contenant, aucune incompatibilité n'a été observée.

Dans du NaCl 0,9%, à **0,018 mg/mL**, la cytarabine est stable 29 jours à 2 ou 23°C dans une poche de PVC [68, 123].

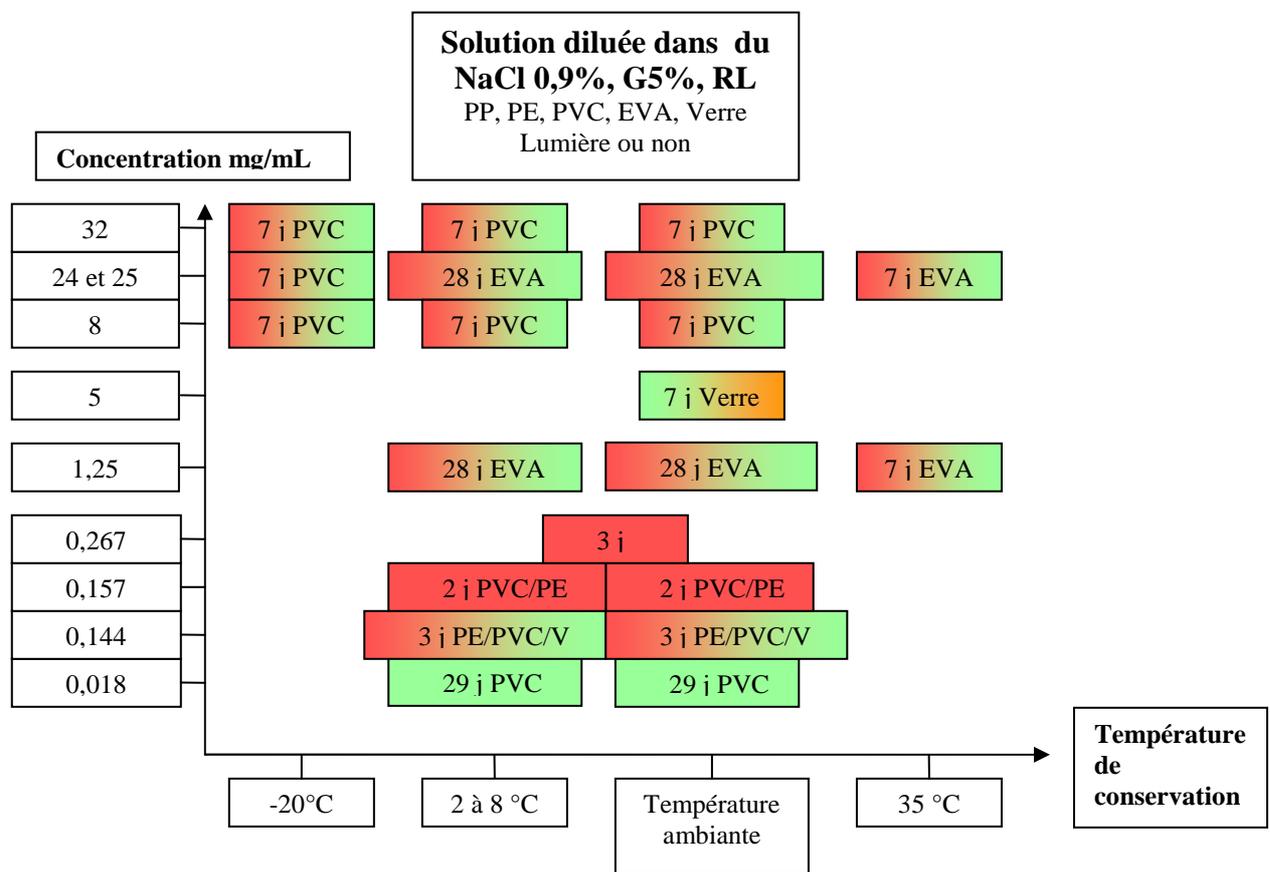


Figure 133 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Aracytine®

B. Cytarabine Dépocyte®

DCI	Cytarabine
Nom déposé	Dépocyte®
Laboratoires	Mundipharma

1. Généralités

Ce médicament est une formulation à libération prolongée de cytarabine, destinée à une administration directe dans le LCR. Il est indiqué dans le traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse, souvent en soins palliatifs, à la posologie de 50 mg par injection intrathécale toutes les 2 semaines.

Dépocyte® est une suspension injectable de cytarabine dosée à 10 mg/mL (flacon de 5 mL). Les excipients sont le cholestérol, le tioleate glycérylé, le dioleate phosphatidylcholine, le dipalmitate de phosphatidylglycérol, le chlorure de sodium et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve 18 mois entre 2 et 8°C, le Vidal recommande de ne pas le congeler [6].

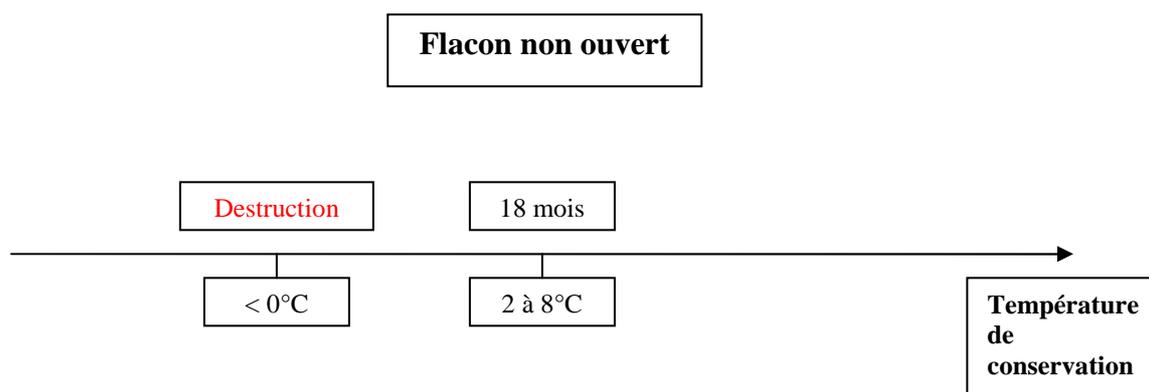


Figure 134 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Dépocyte®

b) Conservation de la solution mère

Dépocyte® doit être placé à température ambiante (18-22°C) pendant au moins 30 minutes avant d'être injecté. Ce médicament s'administre directement sans dilution, après

remise en suspension par retournement du flacon et doit être administré dans les 4 heures suivant son prélèvement ; il est recommandé ne pas utiliser de filtre en ligne [6].

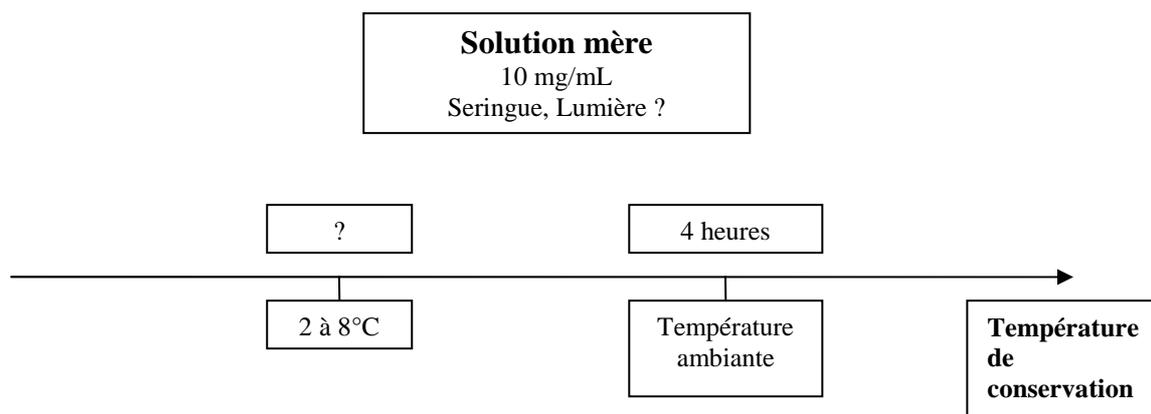


Figure 135 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de Dépocyte®

C. 5 Fluorouracile

DCI	Fluorouracile
Laboratoires	Dakota, Arrow, ICN, Merck, Teva

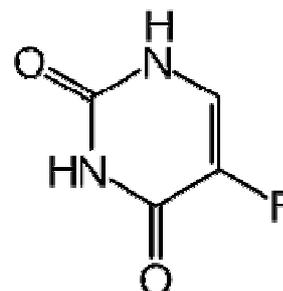


Figure 136 : Formule développée du 5 fluorouracile

1. Généralités

Ce médicament possède de nombreuses indications : adénocarcinomes digestifs évolués, cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes, adénocarcinomes ovariens, carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, carcinomes épidermoïdes des voies oesophagiennes.

La posologie varie de 300 mg/m² en monothérapie jusqu'à 1 000 mg/m² en perfusion continue. L'administration se fait par voie IV en perfusion d'une heure ou continue.

Le fluorouracile se présente sous la forme d'une solution pour perfusion dosée à 50 mg/mL, les excipients sont le plus souvent l'hydroxyde de sodium et l'EPPI, des flacons de 250 mg, 500 mg, 1 g, 5 g et 10 g sont disponibles selon les fournisseurs. De nombreux génériques sont disponibles ayant les mêmes caractéristiques (les spécificités de chaque RCP sont détaillées ci-après).

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Les flacons se conservent entre 15 et 25°C à l'abri de la lumière. Une exposition à une température inférieure à 15°C risque d'entraîner l'apparition de particules, phénomène réversible par simple réchauffage du flacon [6]. Une coloration jaune foncé signe la décomposition [115], elle peut apparaître après une exposition à la lumière ou à une température trop élevée.

Les solutions diluées dans le NaCl 0,9% peuvent être congelées dans des seringues en PP [115].

A **0,1 mg/mL** dans le NaCl 0,9%, conservées dans une seringue PP, les solutions sont stables 7 jours à -10, 5, 25 et 40°C à l'abri de la lumière [123].

- Exposition à la lumière

Les solutions diluées ne sont pas photosensibles, il n'est pas nécessaire de les protéger de la lumière [115].

- pH

Le 5FU est instable en conditions alcalines et précipite en conditions acides [49] car sa solubilité diminue [115]. Des échantillons de solutions mères ont été ajustés à différents pH, un précipité apparaît immédiatement pour un pH inférieur à 8,52 et après 2 à 4 heures pour un pH compris entre 8,60 et 8,68 [110].

- Solvants

Les solvants de dilution possibles sont nombreux : NaCl 0,9%, G5%, G10%, mélange de NaCl 0,45% et G2,5%, solution de Ringer, solution de Hartmann [6]. La plupart des fournisseurs recommandent de diluer 15 mL de solution injectable de 5 fluorouracile dans 250 mL de solvant.

- Contenants

Elastomère et diffuseurs

Dans une pompe Homepump[®] en élastomère, la **solution mère** se conserve 56 jours à 25°C [123] et à 37°C [115]. Cette solution placée dans un autre type d'élastomère peut être conservée 21 jours à 25 ou 31°C, l'exposition à la lumière n'étant pas précisée. Les solutions diluées à **25 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% dans ce même contenant sont stables 21 jours à 25 et 31°C et seulement 14 jours à 4°C [123].

Dans les diffuseurs Medflo[®] les solutions diluées à **5 mg/mL** dans le G5% sont stables 16 semaines au réfrigérateur ou 7 jours à température ambiante. À la même concentration dans le NaCl 0,9% les solutions sont stables 24 heures à température ambiante, l'exposition à la lumière n'est pas précisée [115, 123].

Les solutions diluées dans le NaCl 0,9% de **5 à 42 mg/mL** se conservent 14 jours au réfrigérateur ou 10 jours à température ambiante et 7 jours ou 5 jours à 37°C respectivement dans les diffuseurs Infusor[®] ou Intermate LV2[®]. Dans le G5% et dans un Infusor[®], les solutions diluées à **10 mg/mL** se conservent 30 jours à température ambiante ; celles diluées à **8,3 mg/mL** sont stables 16 semaines au réfrigérateur [115].

L'équipe de Corbrion [42] a voulu étudier la précipitation du 5FU dans les diffuseurs élastomériques (Infusor[®]) après avoir observé en pratique une obstruction. Pour cela, les débits perfusés de **solutions mères** ou solutions témoins (eau) ont été suivis. Cette méthode ne permet pas de mettre en évidence de microprécipités qui influenceraient le débit puisque même avec la solution témoin le débit varie avec le temps et la température. Cependant

l'observation de particules au microscope a été faite dans toutes les solutions contenant du 5FU. Des tests ont également été réalisés dans des poches de PVC ou des seringues 2 pièces et 3 pièces. Les particules ont été retrouvées dans les seringues 3 pièces comprenant un joint élastomérique.

PE

Beitz [19] a étudié la compatibilité de plusieurs médicaments anticancéreux avec le polyéthylène basse densité. Des solutions diluées à **1,44 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% ont été conservées au réfrigérateur et à température ambiante à l'abri de la lumière dans des contenants en verre, PVC et PE pendant 72 heures. La stabilité est définie pour une concentration comprise entre 95 et 105% de la concentration initiale. Les solutions sont stables pendant la période étudiée avec une variation des concentrations inférieures à 3%. (cité dans stabilis et trissel) Ces résultats sont confirmés par ceux cités par les fournisseurs de poches Ecoflac[®] [123].

EVA

Martel [81] et son équipe se sont intéressés à la stabilité du 5FU sur de longues périodes. Dans un premier temps des solutions diluées à **1 et 10 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% ont été placées dans des poches en PVC à 4 et 21°C non protégées de la lumière pendant 14 jours. Dans un deuxième temps, la **solution mère** a été étudiée à 4 ou 33°C dans des contenants en EVA ou PVC ou tout l'air était retiré, protégés de la lumière pendant 14 jours. Les concentrations ont été suivies par HPLC, les changements de couleur ou pH, précipitations éventuelles ont été surveillés ainsi que l'évaporation de l'eau au travers des poches. La stabilité est définie pour une concentration comprise entre 90 et 105% de la concentration initiale.

Les solutions diluées sont stables 14 jours dans les différentes conditions d'étude, les variations de concentrations sont inférieures à 3%.

La solution mère est stable dans les 2 contenants 7 jours à 4°C et 14 jours à 33°C, en effet un précipité apparaît après 7 jours au réfrigérateur. A 33°C après 14 jours dans les poches EVA, une augmentation de 5% de la concentration est observée, elle est due à l'évaporation de l'eau ; les auteurs concluent tout de même à la stabilité du produit sur 14 jours après correction de cette évaporation car les quantités de 5FU ne sont pas modifiées.

- Mode de stérilisation des poches

L'équipe de Dine [49] s'est intéressée à l'influence du mode de stérilisation des poches de PVC sur la stabilité du 5FU. La solution de 5FU a été placée dans des poches vides en PVC stérilisées par radiations β et conservées à 37 °C pour simuler l'utilisation d'une pompe portable. Les concentrations ont été mesurées par HPLC, le pH et le taux de DEHP ont également été suivis.

3 séries de 4 poches ont été préparées :

1^{ère} série : 60 mL de la **solution mère** ont été injectés dans une poche vide de 100 mL.

2^{ème} série : la solution a été diluée à **25 mg/mL** dans du NaCl 0,9% dans une poche de 100 mL

3^{ème} série : 60 mL de la **solution mère** ont été injectés dans une poche vide de 250 mL.

Toutes les poches ont été placées à l'obscurité à 37°C pendant 14 jours. La stabilité est définie pour une concentration comprise entre 90 et 105% de la concentration initiale.

Pour les séries 1 et 2, les stabilités ont été démontrées pour une période de 14 jours à 37°C à l'abri de la lumière. Aucun produit de dégradation n'a été détecté ; le 5 fluorouracile n'est pas adsorbé dans ces poches. En revanche, il est noté une légère évaporation de l'eau qui conduit à l'augmentation de la concentration.

Pour la série 3, une précipitation a été observée après 13 jours dans 2 des 4 poches. Ces résultats contredisent ceux observés par Martel ; les auteurs impliquent le mode de stérilisation différent ; en effet les poches pleines sont stérilisées par autoclavage contrairement aux poches vides qui le sont par radiations. Ces radiations entraînent des modifications de structure du PVC conduisant à une coloration orange et une libération d'acide chlorhydrique. La diminution du pH (9,0 au lieu de 9,4) liée à cet acide chlorhydrique entraîne une précipitation du 5 fluorouracile. Ce phénomène est observé dans les poches de 250 mL seulement car la surface de PVC étant plus grande, les quantités d'acide chlorhydrique libérées sont plus importantes.

Par ailleurs, les quantités de DEHP relarguées ont été mesurées dans chaque série. Des traces ont été détectées dans toutes les poches, la quantité augmentant avec la durée de stockage et avec la surface de la poche. Ces quantités restent inférieures aux limites tolérées pour les poches de 100 mL. Le DEHP n'est pas mis en cause dans la précipitation du 5-FU.

En conclusion, il est recommandé de limiter le volume des poches vides en PVC utilisées pour des perfusions de longues durées tant pour limiter le risque de précipitation que pour limiter le relargage de DEHP.

b) Conservation de la spécialité

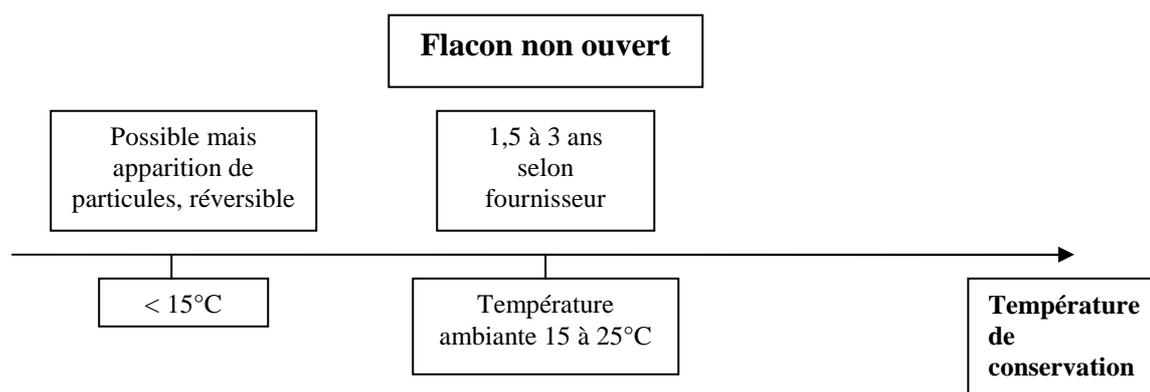


Figure 137 : Synthèse des données de stabilité des flacons de 5 FU

c) Conservation de la solution mère

La stabilité de solutions mères de 5FU pour perfusion continue a été étudiée à 32°C à l'obscurité pendant 10 jours. Les produits de dégradation responsables de la cardiotoxicité sont détectés. La concentration de 5FU ne varie pas significativement après 10 jours mais **les composés toxiques ont fortement augmenté**, les auteurs recommandent donc de ne pas utiliser de perfusion continue de plus de 3 jours [57].

La **solution mère** a été placée dans une seringue pour pompe en PP, à 30°C. Elle est stable pendant 21 jours (variation de la concentration inférieure à 10%) [109]. A 4 et 20°C, cette solution est stable 28 jours [115]. Dans les poches Freeflex® en PP, elle est stable également 28 jours à température ambiante [123].

3 **solutions mères** de différents fournisseurs à 50 mg/mL (Lyphomed, Roche et Solopak) ont été placées dans 4 poches en PVC pour pompe qui sont reliées à la pompe, ainsi la solution est perfusée à la vitesse de 10 mL/24 heures pendant 7 jours à 25 et 37°C. Les concentrations sont étudiées en sortie de perfusion toutes les 12 heures et la quantité de DEHP est suivie. Après 7 jours, la quantité de DEHP libérée ne dépasse pas 1 ppm quelque soit la température. Toutes ces solutions sont stables durant les 7 jours dans les différents contenants, toutefois un fin précipité blanc est observé dans la tubulure à 25°C après 48 à 96 heures [110].

Cette solution placée dans des seringues ou dans des flacons verre est conservée pendant 7 jours à température ambiante sans perte [115].

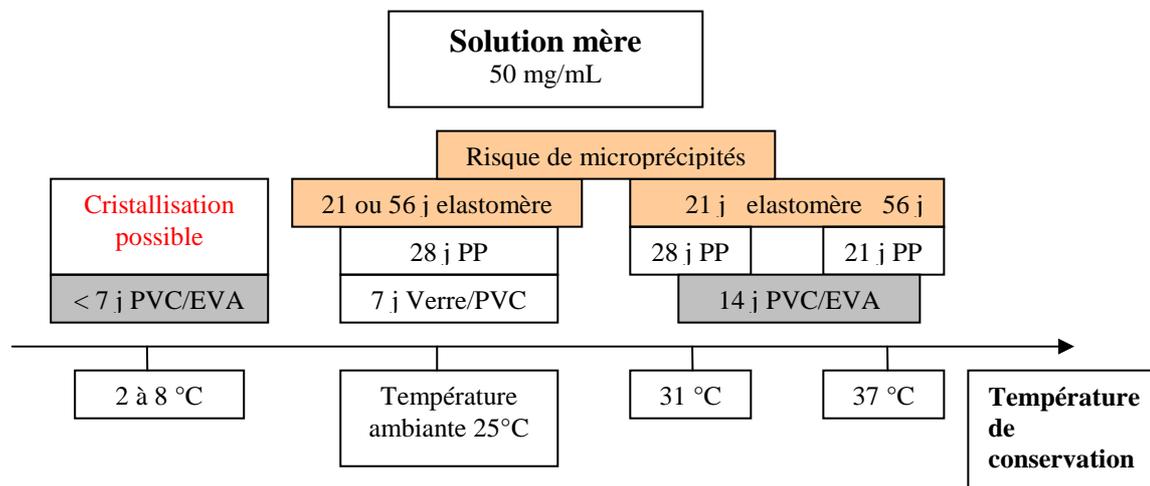


Figure 138 : Synthèse des données de stabilité des solutions mères de 5 FU

d) Conservation de la solution diluée

La formulation des solutions de 5 fluorouracile a changé en 1994, le tampon Tris a été remplacé par de l'hydroxyde de sodium qsp pH 9,4. Cette modification d'excipients pouvant expliquer des différences dans les résultats des études de stabilité, les différentes études seront présentées par ordre chronologique, de la plus récente à la plus ancienne.

Des solutions diluées de **1 à 16 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% ont été préparées dans des contenants en PVC et conservées 7 jours à 4°C à l'abri de la lumière. Ces solutions sont stables pendant la période étudiée [24].

A **0,5 et 5 mg/mL** dans les mêmes solvants et le même contenant les solutions sont stables 13 jours au réfrigérateur ou à température et lumière ambiantes [115, 123].

La solution mère a été diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5% aux concentrations de **12 et 40 mg/mL**, ces solutions ont été placées dans des seringues en PP ; d'autres solutions diluées dans le NaCl 0,9% à **15 et 45 mg/mL** ont été injectées dans des infuseurs en EVA. Ces seringues et infuseurs ont été conservés à température ambiante à l'abri de la lumière. Ces solutions sont stables pendant 72 heures ; la stabilité étant définie pour une diminution de la concentration inférieure à 6% de la concentration initiale [14].

Suite à la modification de formulation des solutions de 5FU par les laboratoires Roche (le tampon Tris est remplacé par de l'hydroxyde de sodium qsp pH 9,4), certains auteurs ont voulu connaître ses caractéristiques [13]. La **solution mère** et des solutions diluées à **0,2, 1,5 et 10 mg/mL** (solvant non précisé) ont été étudiées à différentes températures (4, 21 et 37°C) à l'abri ou non de la lumière, pendant 7, 15 ou 30 jours dans des contenants variés (poches, seringues et cassettes). Il apparaît qu'à 4°C, une cristallisation se forme quelque soit la concentration ; en moins de 24 heures pour les solutions à 50 et 10 mg/mL.

Après 7 jours, seules les solutions mères conservées à 21°C à l'abri de la lumière sont stables dans les cassettes ou seringues avec une diminution de la concentration inférieure à 2% ; après 14 jours la diminution est de 10% et atteint 18% après 30 jours.

Les solutions diluées à 0,2 et 1,5 mg/mL peuvent être stockées 14 jours dans les poches selon tous les paramètres ; la solution diluée à 10 mg/mL se conserve seulement 7 jours à l'obscurité dans ces poches.

Rochard [100] a étudié la compatibilité dans l'EVA à partir de l'ancienne formulation contenant des excipients différents. La **solution mère** ou des solutions diluées à **10 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% sont placées à l'abri de la lumière dans un réservoir en EVA pendant 28 jours à 4, 22 ou 35°C. Ces solutions sont stables dans l'ensemble de ces conditions avec cependant une évaporation de l'eau pour la température de 35°C.

Les solutions diluées à **10 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% sont stables 30 jours au réfrigérateur dans une poche en PVC [123]. Toujours dans le PVC La solution diluée à **25 mg/mL** est stable 14 jours à 4 ou 37°C. Le solvant n'étant pas précisé, cette étude a peu d'intérêt [85, 123].

Dans le G5%, les solutions diluées à **1 et 10 mg/mL** sont stables 72 heures à 4 ou 25°C à l'abri ou non de la lumière dans ce même contenant [123].

Les solutions diluées à **5 mg/mL** dans le NaCl 0,9% sont stables 91 jours au réfrigérateur suivis de 7 à température ambiante à l'obscurité dans un flacon en verre ou une poche de PVC [115, 123].

Diluées à **1,5 mg/mL** dans le NaCl 0,9% ou le G5% les solutions sont stables 56 jours à température et lumière ambiantes dans un contenant en PVC ou en verre [115, 123]. Ces résultats restent à considérer avec prudence car la technique de dosage n'est pas précisée.

Diluées à **1 et 2 mg/mL** dans le NaCl 0,9% et le G5%, les solutions sont stables 48 heures à température ambiante et à 7°C [115].

Après dilution dans du G5% à **10 mg/mL**, les échantillons ont été conservés 16 semaines à 5°C et à température ambiante dans des contenants en PVC et à 5°C dans des ballons élastomériques (8,3 mg/mL). Les concentrations sont restées stables à 4°C alors qu'elles ont augmenté à température ambiante ce qui est vraisemblablement lié à une évaporation de l'eau ; ainsi les auteurs concluent à une stabilité pendant 16 semaines au réfrigérateur seulement [96].

Diluée à **8,3 mg/mL** dans du G5% la solution est stable 48 heures dans un contenant en PVC à température et lumière ambiantes [25, 115]. Le 5FU est plus rapidement adsorbé sur le verre que sur le plastique (10% de perte en 43 heures sur le PVC versus 7 heures sur le verre) [115].

Diluée à **0,01 mg/mL** dans du NaCl 0,9% et conservée dans du PVC, la solution se conserve une semaine à température ambiante sans adsorption [115].

Ne seront présentés sur le schéma que les résultats concernant la nouvelle formulation de 5 FU.

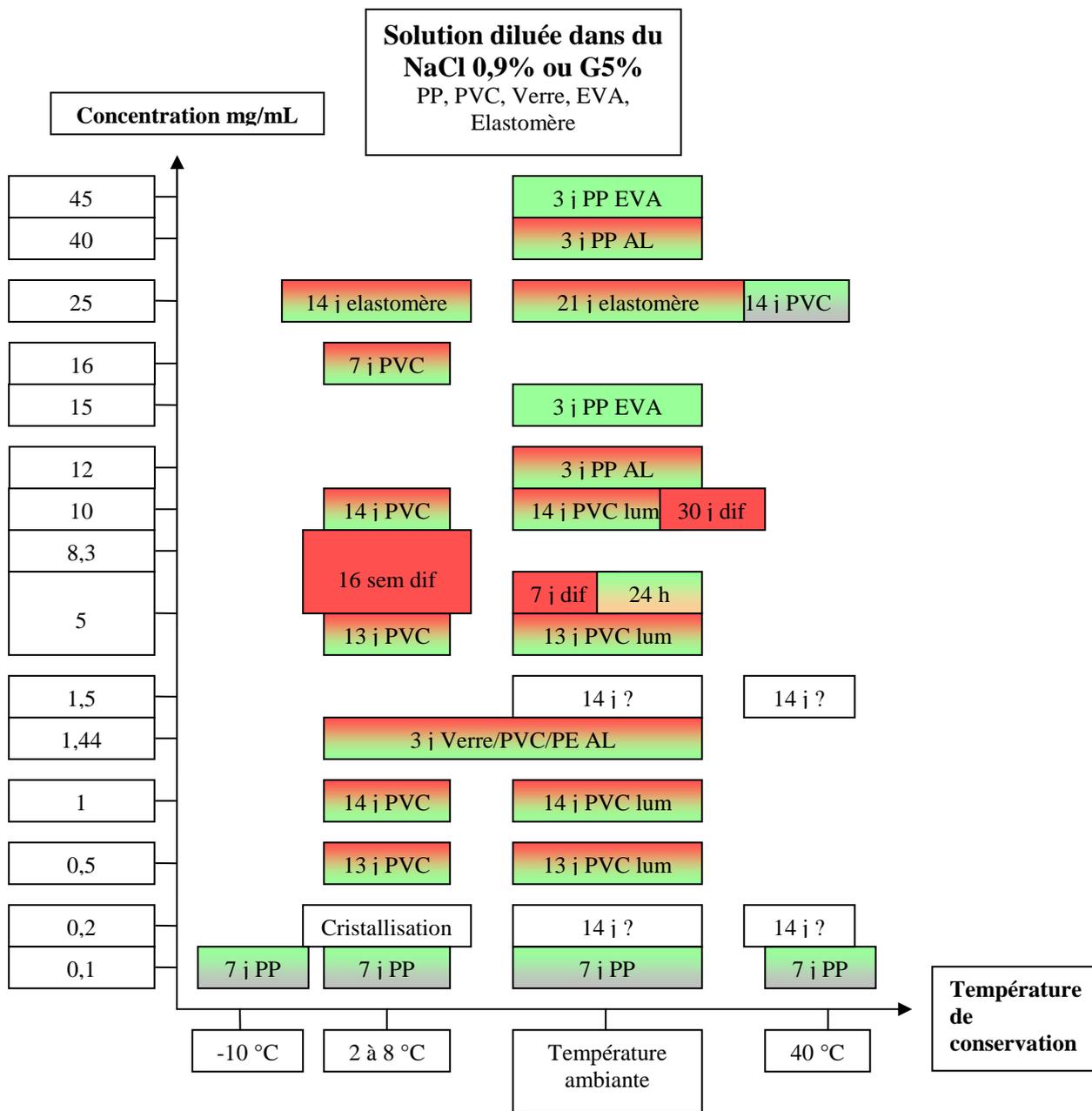


Figure 139 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de 5 FU

Tableau 8 : Stabilité des médicaments génériques du 5 fluorouracile

Génériques	Dosage sol injectable 50 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Dakota (fournisseur)	250, 500 mg 1, 5, 10 g	NaOH, EPPI	2 ans TA, AL	NaCl 0,9% ou G5%, 48 h PVC, Verre, 1 mg/mL
Arrow (RCP)	250, 500 1, 5 g	NaOH, EPPI	3 ans TA, AL	NaCl 0,9% ou G5%, 8 h
ICN (RCP)	250, 500 mg 1, 5 g	NaOH, EPPI	2 ans TA, AL 18 mois (250 mg)	NaCl 0,9% ou G5%, 8 h
Merck (fournisseur)	250, 500 mg 1, 5 g	NaOH, EPPI	2 ans TA, AL	NaCl 0,9% ou G5%, verre, PVC, EVA 1 et 25 mg/mL : 96 h TA, lum
Teva (RCP)	250, 500 mg 1, 5 g	NaOH, EPPI	24 mois TA, AL	NaCl 0,9% ou G5%, 8 h

D. Gemcitabine Gemzar®

DCI	Gemcitabine
Nom déposé	Gemzar®
Laboratoires	Lilly

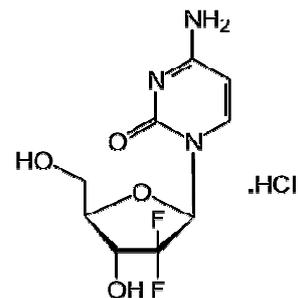


Figure 140 : Formule développée de la gemcitabine

1. Généralités

Cet anticancéreux est indiqué, selon l'AMM, dans le traitement de patients atteints de :

- cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique,
- adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique,
- cancer de la vessie au stade invasif,
- cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

De plus dans le cadre de PTT [4, 5], Gemzar® est indiqué dans le traitement de patients atteints de :

- cancer du pancréas en traitement adjuvant,
- cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine.

La gemcitabine s'administre par voie IV stricte en perfusion de 30 min maximum. La posologie par administration varie entre 1 000 et 1 250 mg/m².

Gemzar® se présente sous forme de flacons de lyophilisat pour usage parentéral dosés à 200 mg et 1 000 mg, les excipients sont le mannitol, l'acétate de sodium, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

Le seul diluant recommandé pour reconstituer Gemzar® est le NaCl 0,9%, pour des raisons de solubilité, la limite supérieure de concentration de la gemcitabine après reconstitution est de 40 mg/mL (il existe un risque de dissolution incomplète pour des

concentrations supérieures) [6]. Les études décrites ci après montrent que d'autres solvants sont utilisables.

- **Température**

Après reconstitution à l'aide de NaCl 0,9% ou d'EPPI à une concentration de **38 mg/mL** dans les flacons d'origine, **des cristaux apparaissent lors d'un stockage à 4°C** pendant 14 jours [129] ; ces cristaux ne se dissolvent pas à température ambiante. Dans les mêmes conditions, les solutions reconstituées peuvent être conservées 35 jours à température ambiante (diminution de la concentration inférieure à 4%).

- **Compatibilités**

Aucune incompatibilité n'est observée avec le verre, le PVC et le PE basse densité [19]. L'étude a été menée pendant 48 heures après dilution dans du NaCl 0,9% à une concentration de **5,120 mg/mL** à température ambiante et à l'abri de la lumière.

- **Exposition à la lumière**

L'exposition ou non à la lumière n'altère pas la stabilité de la gemcitabine en solution [90, 129].

b) **Conservation de la spécialité**

Les flacons sont stockés à température ambiante (inférieure à 30°C) pendant 3 ans [6].

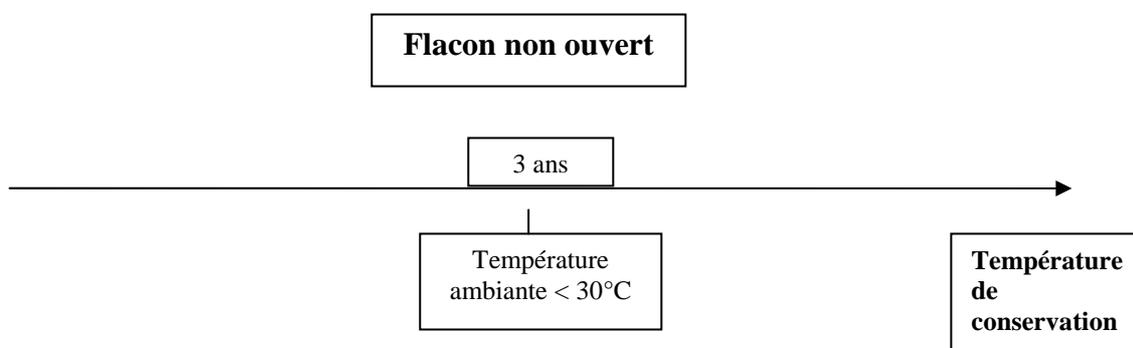


Figure 141 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Gemzar®

c) **Conservation de la solution reconstituée à 38 mg/mL**

Après reconstitution avec 5 ou 25 mL de NaCl 0,9% selon le dosage, les solutions seront conservées à une température ne dépassant pas 30°C et utilisées dans les 24 heures [6]. Trissel [115] précise qu'après reconstitution selon les recommandations du fournisseur, la solution obtenue possède une concentration de 38 mg/mL (expansion de la poudre).

Conditionnée dans des infuseurs portables, la gemcitabine reconstituée avec du NaCl 0,9% ou du G5% est stable au moins 7 jours à 32°C. Après reconstitution avec du NaCl 0,9%, dans des poches de PVC la gemcitabine reste stable 35 jours à 4 ou 23°C. Ces données sont

reprises par la base de données Stabilis 3 [123], et l'ouvrage « Handbook on injectable drugs » 13^{ème} édition [115].

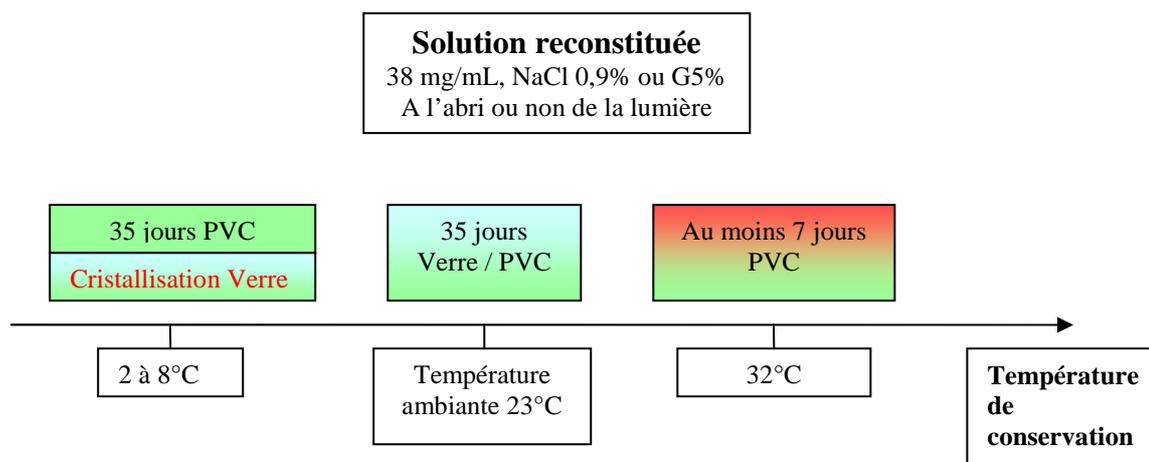


Figure 142 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Gemzar®

d) Conservation de la solution diluée

Les solutions de gemcitabine peuvent être administrées après reconstitution ou être diluées avec du NaCl 0,9% [6].

Les solutions diluées à **0,1 et 10 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% sont stables 35 jours à 4 ou 23°C dans des poches PVC et au moins 7 jours dans des diffuseurs portables à 32°C [129].

Aux concentrations de **7,5 et 25 mg/mL** la gemcitabine diluée dans du NaCl 0,9% et stockée dans des récipients en verre ou PVC se conserve 27 jours à 25°C à l'abri ou non de la lumière (diminution de la concentration initiale inférieure à 5%) [90]. Dans le même solvant à **2 ou 30 mg/mL**, la solution est stable 24 heures à 40°C dans une poche de PVC.

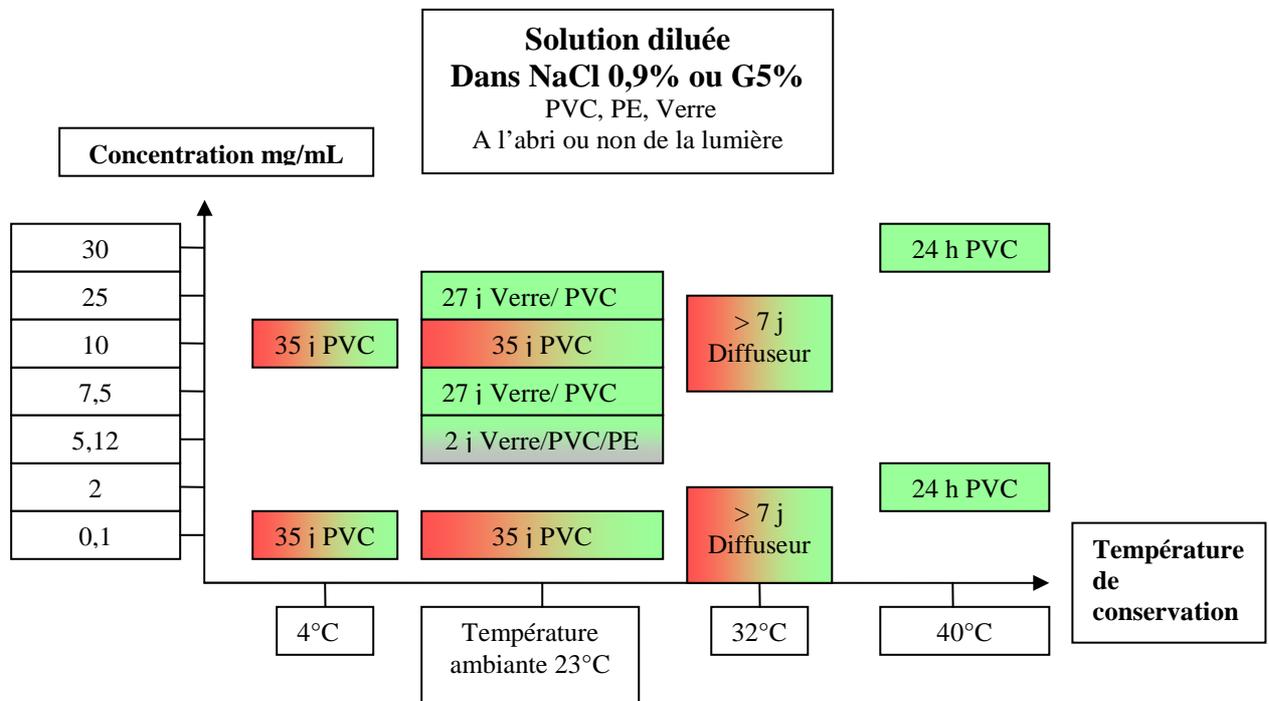


Figure 143 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Gemzar®

Hypométhylants

E. Azacitidine Vidaza®

DCI	Azacitidine
Nom déposé	Vidaza®
Laboratoires	Pharmion

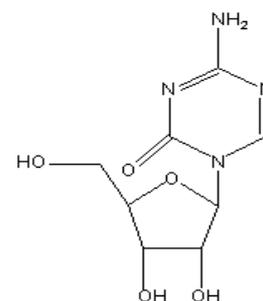


Figure 144 : Formule développée de l'azacitidine

1. Généralités

L'azacitidine exerce ses effets antinéoplasiques via une hypométhylation et une cytotoxicité sur les cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse, elle inhibe la méthylation de l'ADN via inhibition de l'ADN méthyl transférase. Cette molécule est disponible sous ATU nominative.

Ce médicament est indiqué dans le traitement des myélodysplasies à la posologie de 75 mg/m² par jour pendant 7 jours consécutifs toutes les 4 semaines. On administre l'azacitidine par voie SC. Certaines données complémentaires sont apportées par un courrier du fournisseur du 21 décembre 2007 : Vidaza® peut être administré par voie SC et par voie IV.

Vidaza® est une poudre pour suspension injectable, dosée à 100 mg dont l'excipient est le mannitol.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

Vidaza® est incompatible avec le G5% et les solutions contenant des bicarbonates, car cela entraîne une augmentation de la dégradation (Données du fournisseur).

- Température

Une étude [46] s'est intéressée à la congélation (-20°C) de seringues de polypropylène d'azacitidine diluée dans du Ringer lactate aux concentrations de **0,5 et 2 mg/mL**. La stabilité des solutions a été prouvée pendant 14 jours à -20°C, cependant lorsque les échantillons sont

décongelés, la concentration diminue sous les 90% de la concentration initiale en mois de 3 heures.

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve 4 ans à une température inférieure à 25°C (Données du fournisseur).

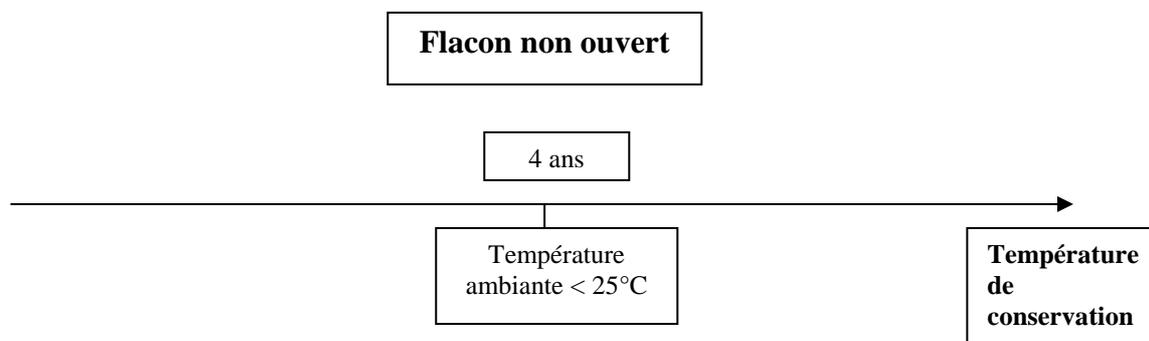


Figure 145 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Vidaza®

c) Conservation de la solution reconstituée

La poudre se reconstitue avec 4 mL d'EPPI pour la voie sous-cutanée, la solution se conserve alors 1 heure à 25°C ou 8 heures entre 2 et 8°C (avec remise à température ambiante avant administration). La solution s'administre sans dilution préalable, les doses supérieures à 4 mL doivent être divisées en deux seringues. Pour la voie IV le fournisseur précise que chaque flacon doit être reconstitué avec 10 mL d'EPPI.

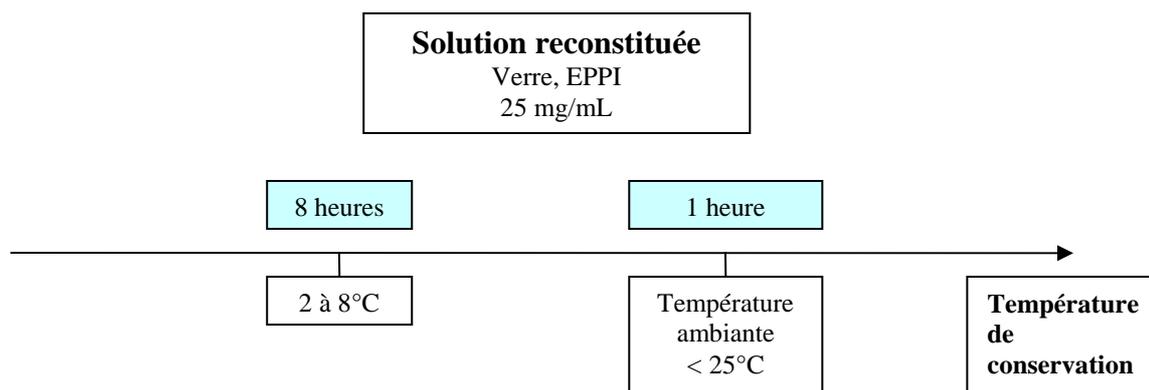


Figure 146 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Vidaza®

d) Conservation de la solution diluée

Par voie IV l'administration doit être finie une heure après la reconstitution du Vidaza® (perfusion de 10 à 40 minutes) ; la solution reconstituée est diluée à 10 mg/mL, dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9% ou Ringer lactate (données du fournisseur).

Après reconstitution, l'azacitidine a été diluée à **0,2 et 2 mg/mL** dans trois solutés différents (NaCl 0,9%, G5% et solution de Ringer lactate) dans des flacons verre ou des poches plastiques (pour la concentration à 0,2 mg/mL seulement). Pour chaque solution on a déterminé le temps pour que la concentration diminue de 10%. Tous les temps sont inférieurs à 3 heures, la dégradation est plus rapide dans le G5% (0,8 heure pour la concentration à 0,2 mg/mL) [37].

Le fournisseur rapporte les données d'une étude interne non publiée ; plusieurs conditions ont été étudiées : dilutions de **0,9 et 4 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du Ringer lactate. Au bout d'une heure à température ambiante, la diminution de la concentration était inférieure à 5% pour les 4 conditions avec un pH compris entre 6,4 et 6,8.

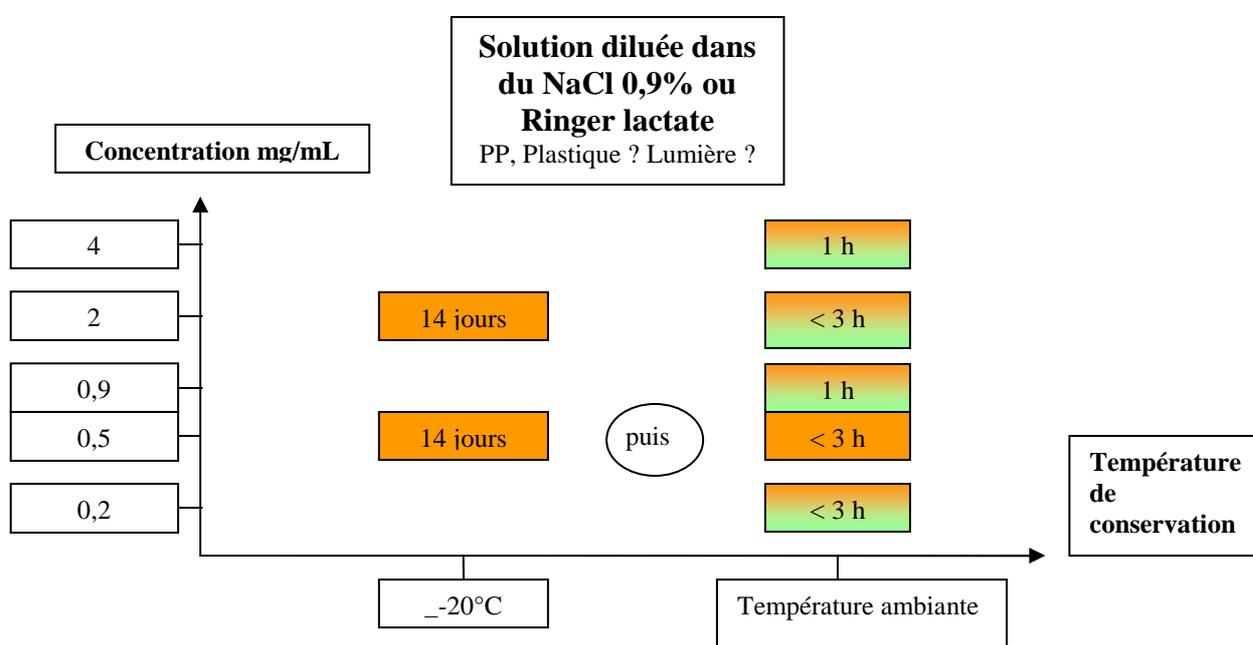


Figure 147 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Vidaza®

F. Décitabine Dacogen®

DCI	Décitabine
Nom déposé	Dacogen®
Laboratoires	Janssen Cilag

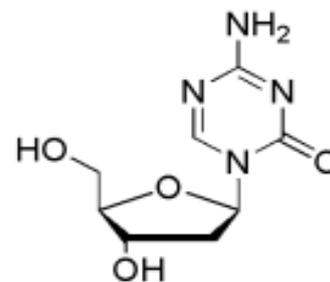


Figure 148 : Formule développée de la décitabine

1. Généralités

La décitabine est un agent déméthylant, analogue de la cytosine, inhibiteur de l'ADN méthyltransférase disponible sous ATU nominative. Ce médicament est utilisé dans le traitement des myélodysplasies. Le schéma d'administration le plus répandu est de 20 mg/m² par jour pendant 5 jours tous les 28 jours, en perfusion IV d'une heure. Cependant d'autres schémas sont utilisés (15 mg/m² perfusés en 3 heures et répétés toutes les 8 heures pendant 3 jours toutes les 36 semaines, ou perfusion continue sur 72 ou 168 heures...).

Dacogen® est une poudre pour suspension injectable dosée à 50 mg dont les excipients sont le phosphate de potassium et l'hydroxyde de sodium.

a) Conservation de la spécialité

Les flacons sont normalement stockés à 25°C, une tolérance est acceptée pour des conservations sur de courtes durées entre 15 et 30°C (données du fournisseur).

b) Conservation de la solution reconstituée

La poudre est reconstituée avec 10 mL d'EPPI (données du fournisseur).

c) Conservation de la solution diluée

Après reconstitution, la solution est immédiatement diluée dans des poches froides de NaCl 0,9%, de G5% ou de Ringer lactate de façon à respecter une concentration comprise entre 0,1 et 1 mg/mL, elle est conservée au maximum 7 heures entre 2 et 8°C avant administration (données du fournisseur).

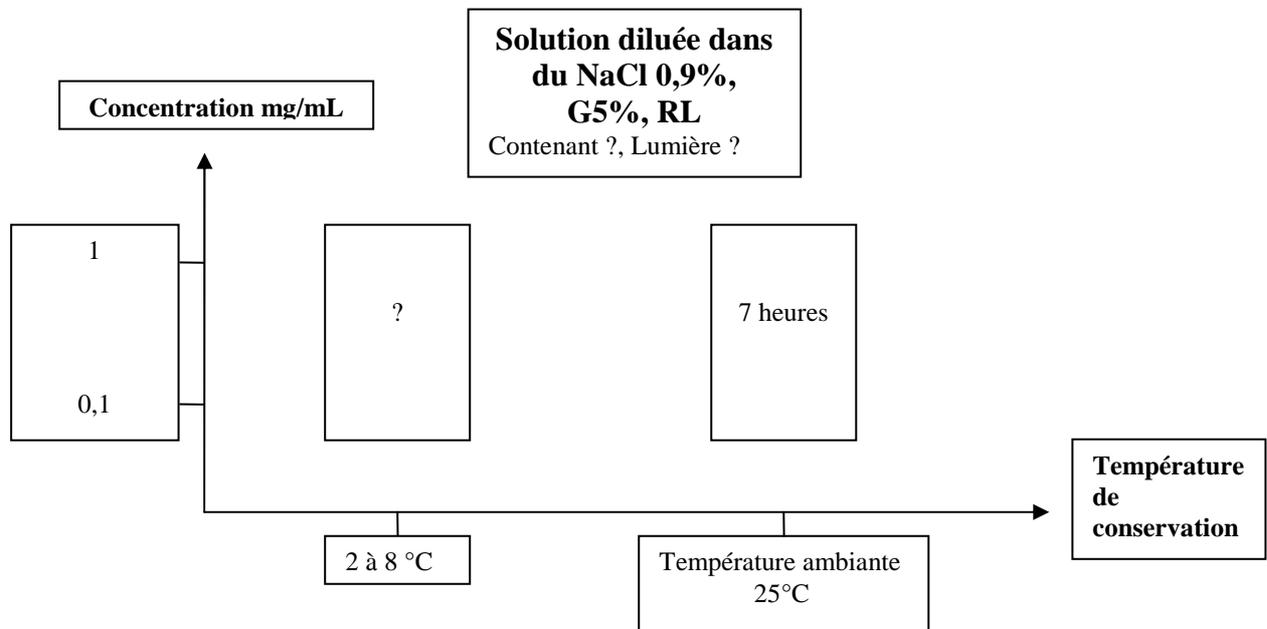


Figure 149 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Dacogen®

Inhibiteurs des topo-isomérases

Les topo-isomérases (topo) sont une famille d'enzymes qui modifient la topologie de l'ADN en perturbant le degré d'enroulement. Les cellules en division et en particulier les cellules cancéreuses surexpriment ces enzymes ; elles sont donc la cible de nombreux anticancéreux.

Topo-I- Dérivés de la camptothécine

Ces dérivés agissent en phase de réplication de l'ADN, ils stabilisent les complexes clivables ADN-topoisomérase I et provoquent ainsi des coupures monobrin de l'ADN. Ces cassures perturbent les phénomènes de réplication de l'ADN au niveau de la fourche de réplication qui sont à l'origine de la mort cellulaire.

A. Irinotecan Campto®

DCI	Irinotecan
Nom déposé	Campto®
Laboratoires	Pfizer

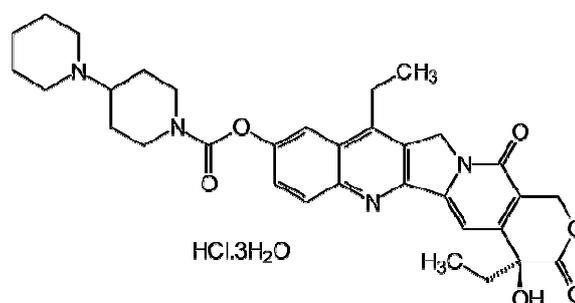


Figure 150 : Formule développée de l'irinotecan

1. Généralités

L'irinotecan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine. Campto® est indiqué selon l'AMM :

- dans le traitement des cancers colorectaux avancés soit en association avec le 5-FU et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de la maladie, soit en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU,
- en association avec le cetuximab dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association avec le 5-FU, l'acide folinique et le bevacizumab, dans le traitement de 1ère ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

De plus dans le cadre de PTT [4], Campto® est indiqué :

- dans le traitement du cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, en association avec le 5-FU et l'oxaliplatine (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX),
- dans le traitement du cancer colorectal métastatique en seconde ligne après progression ou en cas de toxicité sous association oxaliplatine-5-FU-acide folinique (protocole FOLFIRI),
- en association avec le cetuximab dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique quelle que soit l'expression d'EGFR, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan.

L'irinotecan s'administre en perfusion IV de 30 à 90 minutes à la posologie de 350 mg/m² toutes les 3 semaines en monothérapie ou 180 mg/m² en polychimiothérapie.

Campto[®] se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion à 20 mg/mL ; des flacons de 40 et 100 mg sont disponibles dont les excipients sont le sorbitol, l'acide lactique, l'hydroxyde de sodium et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

D'après Trissel [115], la congélation de la spécialité peut conduire à une précipitation et elle donc doit être évitée.

- pH

La stabilité de l'irinotecan en solution varie fortement en fonction du pH [80], le taux d'hydrolyse (passage de la forme lactone à la forme carboxylate) de cette molécule augmente avec le pH notamment lorsque le pH est supérieur à 6. C'est pourquoi l'irinotecan devrait être dilué dans une solution de pH inférieur à 6 tel que le G5% et ne doit pas être associé à des substances alcalines pour éviter la dégradation avant administration. Pour exemple à une concentration de **0,02 mg/mL** dans un récipient en verre, dans du NaCl 0,9% (pH 6,5) l'irinotecan est stable moins d'une heure à 25°C alors que dans le G5% (pH 4,5) la molécule peut être conservée sans dégradation (<10%) au moins 24 heures [80]. Il faut noter que cette étude est menée à partir d'une spécialité de formulation différente que Campto[®], de plus la concentration étudiée n'a pas d'intérêt en pratique ; l'utilité de cet article est d'insister sur l'importance du pH.

- Exposition à la lumière

L'irinotecan est sujet à la photodégradation [52], la solution prend une couleur noire et un précipité jaune peut apparaître, au moins cinq produits de dégradation sont identifiés [51]. Cette photodégradation peut survenir quelque soit le pH mais elle est accélérée

en conditions basiques [115]. Les avis divergent au sujet de la protection de la solution de la lumière pendant la durée de perfusion, certains auteurs recommandent la protection [115] alors que d'autres affirment que c'est inutile [52, 68, 115].

Par prudence, nous recommanderons donc de protéger les solutions diluées de la lumière pendant la durée de la perfusion, l'utilisation d'une tubulure opaque ne semble toutefois pas nécessaire.

- Compatibilités

D'après le Vidal, aucune incompatibilité n'est connue à ce jour [6].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons non ouverts se conservent 3 ans à température ambiante et à l'abri de la lumière [6].

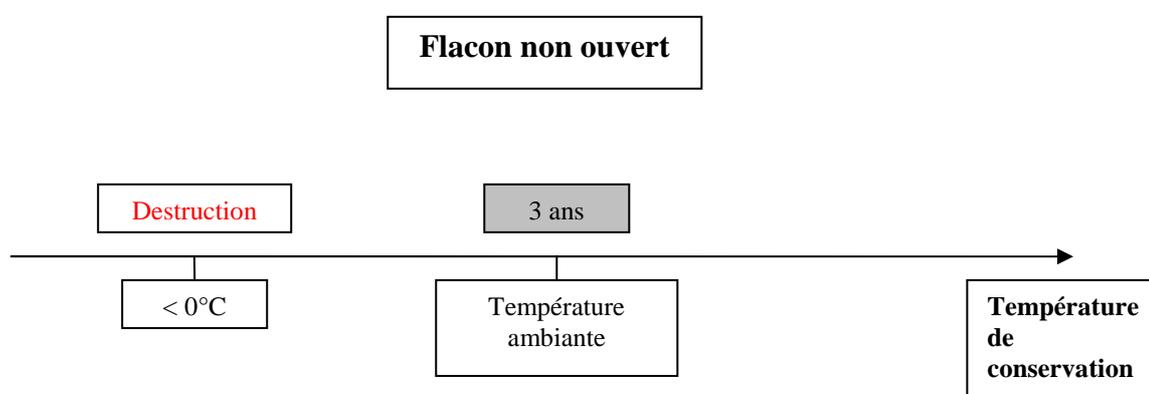


Figure 151 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Campto®

c) Conservation de la solution diluée

Après dilution dans 250 mL de NaCl 0,9% ou de G5%, la solution peut être utilisée dans les 12 heures à température ambiante (temps de perfusion compris) ou dans les 24 heures entre 2 et 8 °C [6]. Les concentrations ne sont pas précisées, mais on peut supposer qu'elles sont contenues entre 1 et 2,8 mg/mL selon les posologies et le volume de dilution.

L'ouvrage de Trissel [115] répertorie plusieurs études traitant de la stabilité de l'irinotecan en solution, cependant nous ne connaissons pas les techniques d'évaluation de cette stabilité ; ces résultats ne nous permettent donc pas de conclure. Par exemple, une équipe conclue à la perte de 9% de la concentration initiale (2,8 mg/mL) après 14 jours à la lumière et à 25°C pour une solution diluée dans une poche de PVC de NaCl 0,9%, la technique de dosage n'est pas précisée.

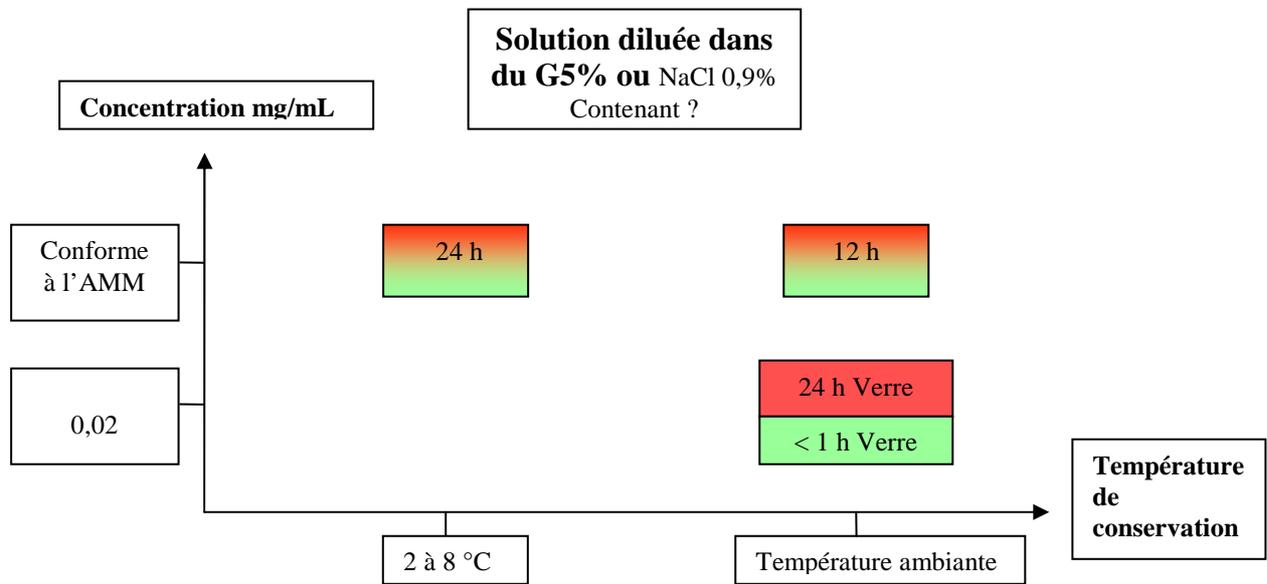


Figure 152 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Campto®

B. Topotecan Hycamtin®

DCI	Topotecan
Nom déposé	Hycamtin®
Laboratoires	GlaxoSmithKline

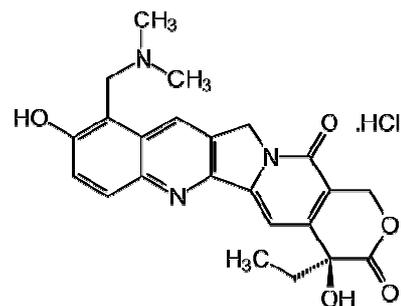


Figure 153 : Formule développée du topotécan

1. Généralités

Le topotecan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine, il est indiqué selon l'AMM :

- en monothérapie, dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou plusieurs lignes de chimiothérapie,
- dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules en rechute, lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée,
- en association avec le cisplatine, chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie.

Il s'administre en perfusion IV de 30 minutes à la posologie de 1,5 mg/m² pendant 5 jours toutes les 3 semaines.

Hycamtin® est un flacon de lyophilisat jaune clair pour usage parentéral dosé à 4 mg ; les excipients sont l'acide tartrique, le mannitol, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium qsp pH 2,5 – 3,5.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Exposition à la lumière

Les solutions de topotecan sont sujettes à la **photodégradation**, il est donc prudent de conserver les poches à l'abri de la lumière, cependant il n'est pas nécessaire de protéger la solution pendant la perfusion [115].

- pH

Le topotecan existe sous une forme lactone active ou sous une forme carboxylate inactive ; dans les solutions aqueuses il existe un équilibre dynamique pH-dépendant entre ces

deux formes. En présence d'un pH acide, la forme lactone est prédominante. L'hydrolyse est la principale réaction de dégradation du topotecan et elle se produit aux pH inférieurs à 4 pour la forme lactone [75]. Il est donc primordial que les solutions diluées de topotecan soient de pH supérieur à 4.

- Compatibilités

PVC

Craig *et al.* [44] ont étudié la stabilité des solutions diluées dans différentes conditions. Les solutions à **0,025 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% sont stables 24 heures à 24°C et à la lumière ou 7 jours à 5°C à l'abri de la lumière dans des poches en PVC. Les mêmes conditions ont été étudiées pour des solutions de **0,05 mg/mL** dans des récipients en verre, PVC et POE, aucune perte significative n'est observée sur les mêmes durées (> 99% de la concentration initiale). De plus les auteurs ont recherché l'éventuelle présence de DEHP relargué à partir des poches de PVC et du produit de dégradation et n'ont pas trouvé de taux significatifs (pas de trace de DEHP et moins de 0,2% de produit de dégradation). Il n'existe donc **pas d'incompatibilité entre le topotecan et le PVC**.

b) Conservation de la spécialité

Le flacon est stable 3 ans lorsqu'il est conservé à température ambiante à l'abri de la lumière [6].

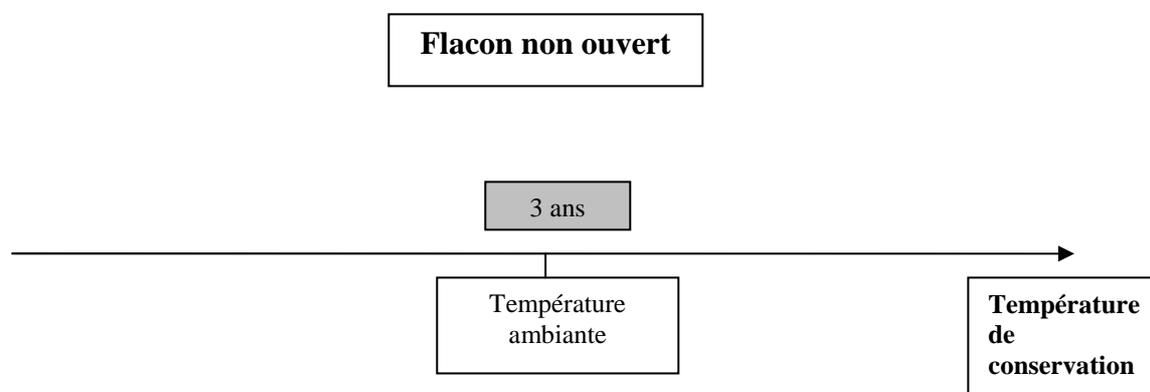


Figure 154 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Hycamtin®

c) Conservation de la solution reconstituée

Une étude indique que les solutions reconstituées avec 4 mL d'EPPI peuvent être conservées 28 jours à 5, 25 ou 30°C sans diminution importante de la concentration analysée par HPLC (< 2%) et apparition de moins de 1% de produits de dégradation [87]. On note toutefois que les produits de dégradation sont plus importants dans les flacons stockés à 30°C (0,8% contre 0,3% à 5°C). On peut souligner que dans cette étude, les essais ont été menés à la fois sur des flacons à l'endroit et sur des flacons conservés à l'envers, ce qui indique qu'il n'y a pas d'incompatibilité avec le bouchon.

Ces données sont confirmées par Krämer *et al.* [75] qui ont mené les mêmes expériences en protégeant les solutions de la lumière, au bout de 28 jours la teneur en topotecan était encore supérieure à 99% de la valeur initiale.

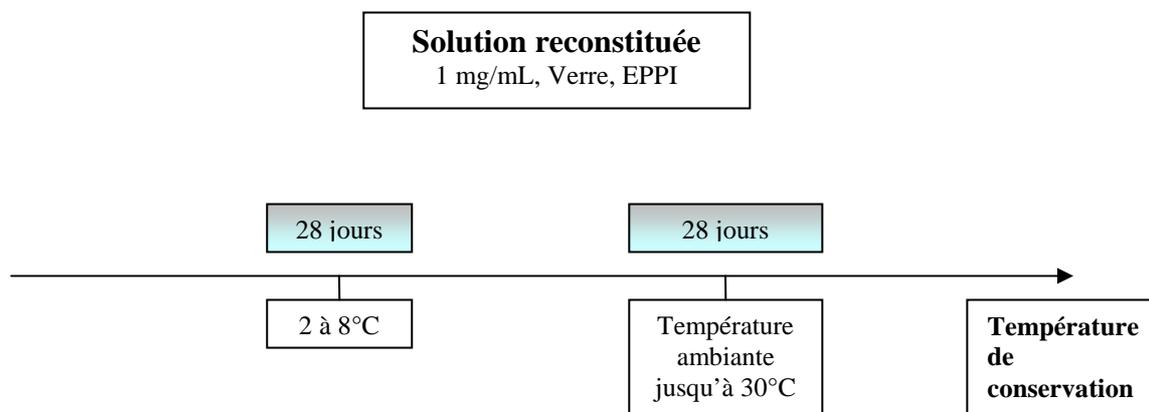


Figure 155 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Hycamtin®

d) Conservation de la solution diluée

Hycamtin® est dilué avant perfusion dans du NaCl 0,9% ou du G5% de façon à obtenir une concentration comprise entre 0,025 et 0,05 mg/mL, la stabilité est alors de 12 heures à température ambiante ou 24 heures entre 2 et 8°C [6].

La stabilité des solutions de topotecan a été déterminée par Krämer *et al.* [75] en utilisant comme véhicules le NaCl 0,9% et le G5% dans des poches en plastique Viaflex® (PVC) ou dans des diffuseurs en élastomère [123]. Des solutions de **0,025 et 0,05 mg/mL** ont été préparées et conservées à l'abri de la lumière, à température ambiante ou au réfrigérateur. Après 28 jours, toutes les solutions étudiées avaient une teneur en topotecan supérieure à 95% de la concentration initiale. Les mêmes résultats sont obtenus avec des solutions à **0,01 mg/mL** dans les mêmes conditions [123].

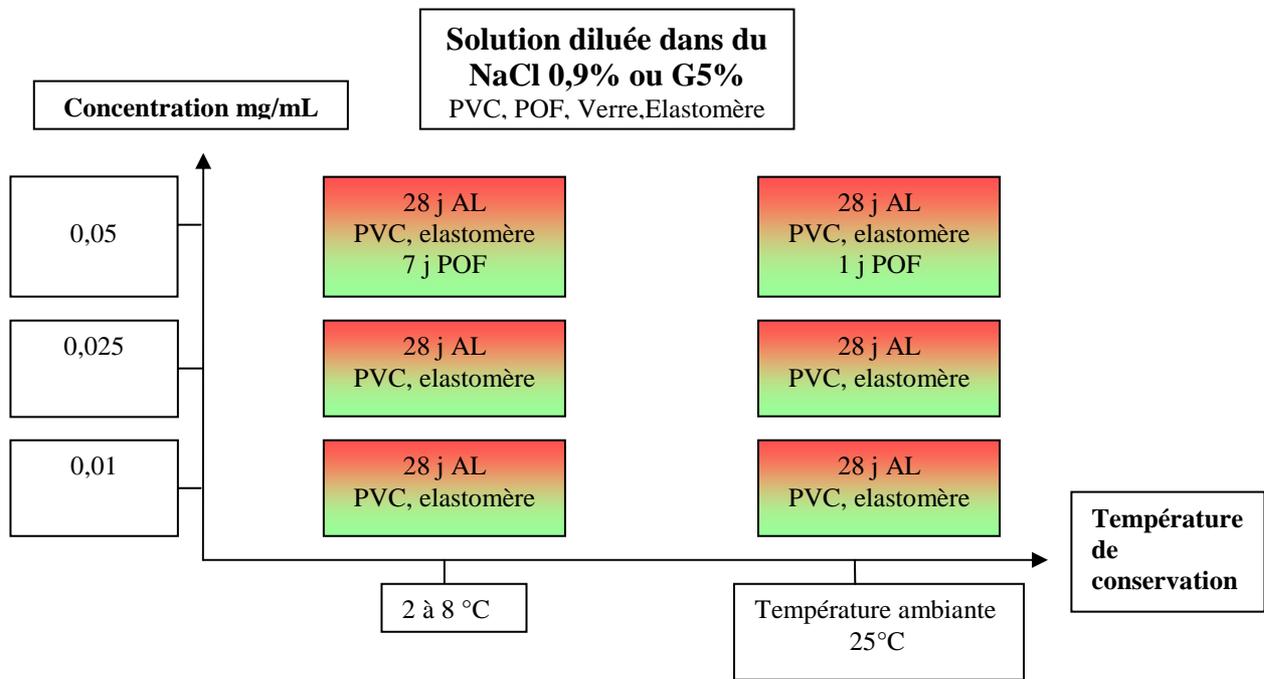


Figure 156 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Hycamtin®

Topo-II- Epipodophyllotoxines

Ces dérivés inhibent la topo-isomérase II perturbant ainsi, par stabilisation de complexes clivables ADN-topoisomérase II, les phénomènes de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN.

A. Etoposide Vepeside®

DCI	Etoposide
Nom déposé	Vepeside®
Laboratoires	Alkopharma
Génériques	Merck, Pierre Fabre, Teva, Dakota

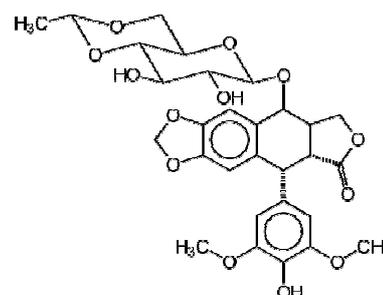


Figure 157 : Formule développée de l'étoposide

1. Généralités

Ce médicament est habituellement utilisé en polychimiothérapie dans le traitement du carcinome embryonnaire du testicule, du carcinome bronchique à petites cellules ou non à petites cellules, du choriocarcinome placentaire, du cancer du sein en 2^{ème} intention, du lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien, de la leucémie aiguë en traitement d'induction et d'entretien.

La posologie varie entre 50 et 150 mg/m² pendant 1 à 3 jours, jusqu'à 400 mg/m² avant une greffe de moelle osseuse administrés par voie IV en perfusion d'au moins 1 heure.

Vepeside® est une solution injectable pour perfusion, dosée à 20 mg/mL d'étoposide base (flacon de 100 mg) conditionnée dans des ampoules de verre. Les excipients sont l'alcool benzylique, le polysorbate 80, l'acide citrique anhydre, le macrogol 300 et l'alcool éthylique, ce médicament est produit sous dioxyde de carbone.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Le Vidal conseille ne pas conserver les ampoules au réfrigérateur en raison d'une augmentation de la viscosité de la solution. A température supérieure à 25°C, la stabilité des solutions diluées est diminuée [6].

- Exposition à la lumière

La stabilité de la spécialité n'est **pas affectée par l'exposition à la lumière** [115].

- Solvants

Ce médicament se dilue avant injection dans du NaCl 0,9% ou du G5% [6].

Des solutions diluées à **0,4 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, du G5% ou du Ringer lactate sont stables pendant 4 jours à température et lumière ambiantes dans un contenant en verre [15]. Les solutions de concentrations supérieures (0,5, 0,6 et 0,7 mg/mL) précipitent en 24 ou 48 heures.

- Compatibilités

PVC

La compatibilité des ces solutions a été démontrée avec du PVC « mou », elle n'a pas été testée pour des concentrations supérieures à 10 mg/mL. Les autres poches en PVC « non mou » ne peuvent être utilisées [6].

Les excipients utilisés dans la formulation de Vepeside[®] entraînent le relargage de DEHP en contact avec le PVC [115] ; la quantité relarguée est indépendante du solvant utilisé lorsque la concentration en étoposide est de 0,4 mg/mL [45], elle varie en fonction de la taille de la poche, du temps de contact et de la concentration [88]. L'utilisation de poches en PVC est donc fortement déconseillée. Toutefois, il n'existe pas de phénomène d'adsorption avec le PVC ou d'autre contenant [115].

Perfuseurs

Plusieurs types de perfuseurs ont été testés vis-à-vis des quantités de DEHP relarguées ; notamment les nouveaux perfuseurs tri-couches devant résoudre ce problème. Il apparaît que des quantités de DEHP sont décelées même avec ces perfuseurs [28]. Différentes tubulures en PVC ont été étudiées (PVC seul, PVC et PE et tricouche PVC, EVA, PE). Les quantités de DEHP sont supérieures lorsque les solutions restent statiques dans les tubulures ; lors de la perfusion, les quantités libérées restent inférieures à la limite de 5 µg/mL pour des concentrations en étoposide de 0,4 mg/mL et sont variables en fonction de la vitesse de perfusion, de la concentration en polysorbate et de la longueur du perfuseur [11].

Ainsi l'utilisation de tubulure contenant du PVC reste possible car le DEHP libéré reste en dessous des limites acceptables.

PP

Le Vidal préconise de prélever l'étoposide au moyen d'une seringue en verre ou en polypropylène [6].

Dans les poches Freeflex[®] (PP), les solutions diluées à **0,25 mg/mL** dans du NaCl 0,9% sont stables 7 jours au réfrigérateur ou à température ambiante, l'exposition à la lumière

n'est pas précisée [123]. Les solutions diluées à **0,157 mg/mL** dans du G5% sont stables 48 heures à 4 et 25°C, à l'abri ou non de la lumière [38].

PE

Dans des poches Ecoflac[®] (PE basse densité), pour des concentrations de **0,05 et 0,2 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5%, les variations de concentrations n'excèdent pas 5% après 8 jours dans différentes conditions de conservation : température et lumière ambiantes, température ambiante à l'obscurité, au réfrigérateur. Aucune trace de DEHP n'est décelée [30]. Cette étude est fournie par les fournisseurs de poches Ecoflac[®] dans Stabilis. Ces résultats sont confirmés en 2002 par Gras qui aboutit aux mêmes conclusions [123].

Elastomère

Dans un réservoir élastomérique (Homepump[®]), l'étoposide dilué dans du NaCl 0,9% à des concentrations de **0,1 et 0,4 mg/mL** est stable 9 jours à 25°C [115, 123].

Verre

Dans le verre, des solutions à **0,2 mg/mL** diluées dans du NaCl 0,9% et du G5% ont été stables 7 jours malheureusement la température et l'exposition à la lumière ne sont pas indiquées [123].

Dilué à **0,4 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, l'étoposide est stable au moins 24 heures dans un contenant en verre ou PE au réfrigérateur ou à température ambiante [115, 123].

b) Conservation de la spécialité

Les ampoules se conservent 3 ans à température ambiante [6].

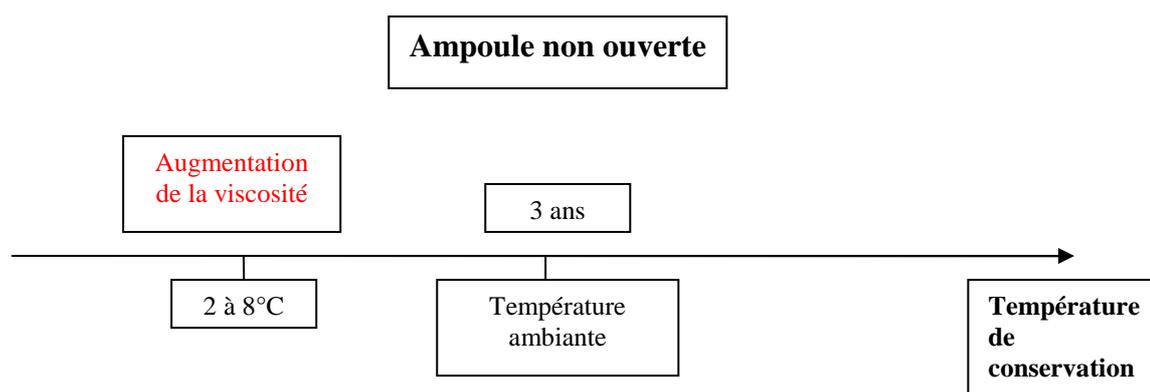


Figure 158 : Synthèse des données de stabilité des ampoules de Vépéside[®]

c) Conservation de la solution diluée selon la concentration

L'étoposide est très faiblement soluble dans l'eau, c'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser des solvants organiques ainsi que le polysorbate 80 pour faciliter sa dispersion dans les diluants aqueux. Cependant, la précipitation est inévitable surtout pour les concentrations

supérieures à 0,4 mg/mL, elle peut apparaître en moins de 30 minutes pour des solutions à 1 mg/mL [115]. L'utilisation de pompe péristaltique amplifie ce phénomène [115].

Une autre équipe indique que la détection d'un précipité est une méthode aussi sensible que l'HPLC pour étudier la stabilité des solutions d'étoposide car ce précipité apparaît pour une diminution de la concentration initiale de 5% [70]. Des solutions diluées à 0,5 et 1 mg/mL (solvant ?) précipitent en 24 et 5 heures respectivement [70].

Les solutions diluées de concentrations **inférieures ou égales à 0,4 mg/mL** ou **supérieures ou égales à 10 mg/mL** sont stables au moins 8 heures à température ambiante. Les concentrations intermédiaires ne doivent pas être utilisées, l'étoposide risquant de précipiter. De plus les données du laboratoire montrent que les solutions diluées à la concentration de 0,2 ou 0,4 mg/mL ne devront pas être conservées plus de 12 heures à une température inférieure à 25°C [6].

Aux concentrations de **0,2 et 0,4 mg/mL** dans du G5% ou du NaCl 0,9%, les solutions sont stables pour 96 ou 24 heures respectivement, à 25°C exposées à la lumière dans un contenant en verre ou plastique [115]. Ces données sont confirmées par celles de l'étude complémentaire menée par les laboratoires Merck en utilisant leur spécialité (Cf paragraphe génériques ci-après).

Le fournisseur recommande d'utiliser Vepeside[®] dilué pour des concentrations inférieures à 0,4 mg/mL ou supérieures à 10 mg/mL ; Stabilis [123] présente les résultats d'une équipe qui a étudié cette large fourchette de concentration après dilution dans le NaCl 0,9% dans des flacons verre.

Pour une concentration de **0,2 mg/mL**, les solutions sont stables 14 jours au réfrigérateur et 22 jours à température et lumière ambiantes. A **0,3 mg/mL**, les solutions sont stables dans les mêmes conditions de conservation respectivement 7 jours et 2 jours. Pour **0,4 mg/mL**, les solutions se conservent 24 heures dans la pièce et 2 jours au réfrigérateur.

Pour une concentration de **10 mg/mL**, les solutions sont stables 7 jours au réfrigérateur et 5 jours à température et lumière ambiantes. A **12 mg/mL**, les solutions sont stables dans ces mêmes conditions de conservation respectivement 14 et 7 jours.

Ces résultats indiquent que les solutions semblent mieux se conserver au réfrigérateur (sauf pour la concentration à 0,2 mg/mL) [123].

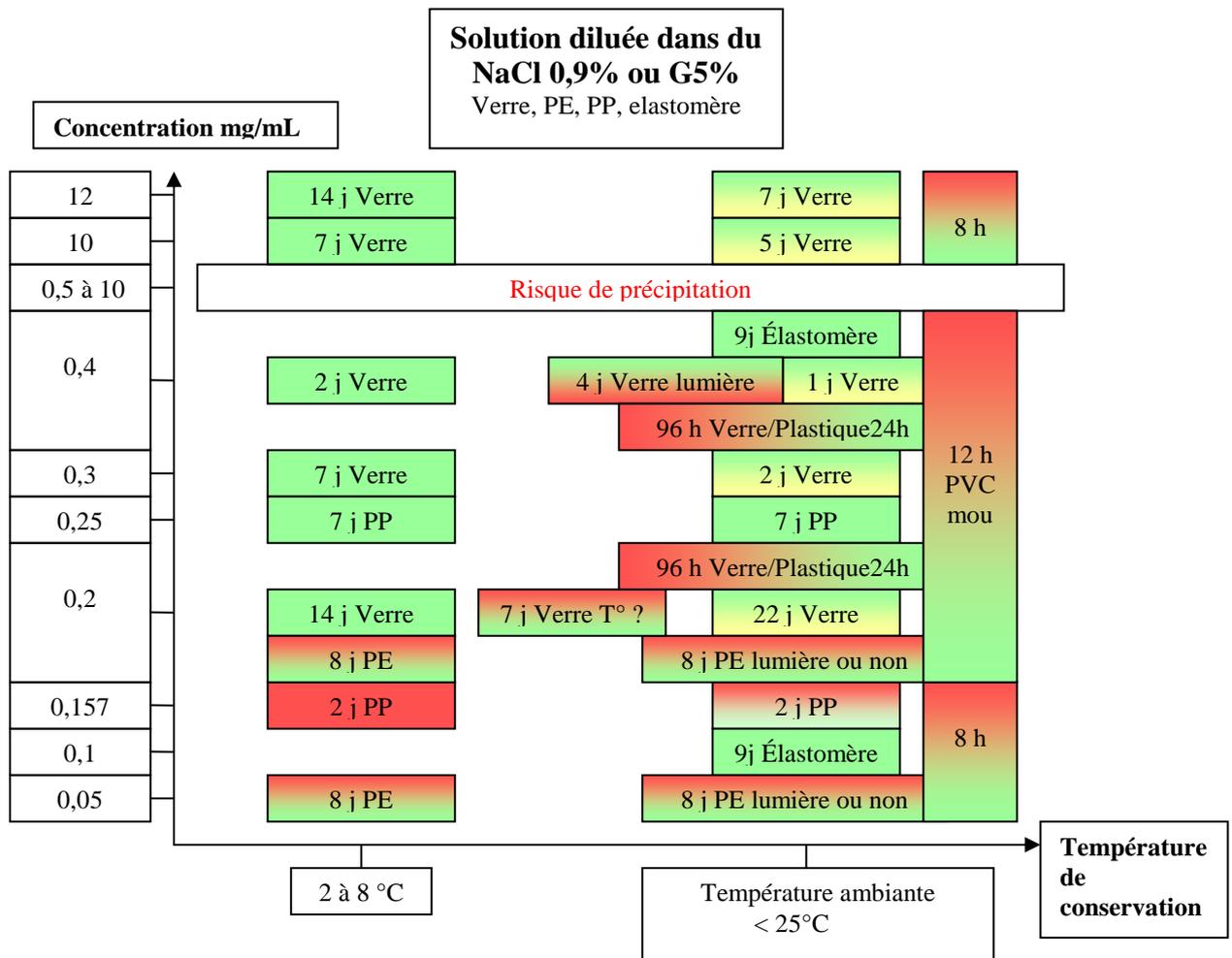


Figure 159 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'étoposide

Tableau 9 : Stabilité des médicaments génériques de l'étoposide

Génériques	Dosages Sol injectable	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Merck (fournisseur)	100 mg 200 mg	acide citrique anhydre alcool benzylique polysorbate 80 macrogol 300 alcool éthylique	3 ans TA, AL 4°C CI	0,2 mg/mL , NaCl 0,9% : 96 h verre, EVA et PP G5% : 96 h verre, EVA, 48 h PP 0,4 mg/mL NaCl 0,9% : 24 h G5% : 8 heures 0,6 mg/mL instables
Pierre Fabre (RCP)	100 mg	acide citrique anhydre alcool benzylique polysorbate 80 macrogol 300 alcool éthylique	3 ans TA	0,2 et 0,4 mg/mL : 12 h TA
Teva (RCP)	100 mg 200 mg	acide citrique anhydre polysorbate 80 macrogol 300 alcool éthylique	3 ans TA, AL	NaCl 0,9% ou G5% 0,2 et 0,4 mg/mL 12 h TA
Dakota (RCP)	100 mg	acide citrique anhydre alcool benzylique polysorbate 80 macrogol 300 alcool éthylique	3 ans TA, AL 4°C CI	NaCl 0,9% ou G5% 0,2 mg/ml : 96 heures 0,4 mg/mL : 24 heures TA

B. Phosphate d'étoposide Etopophos[®]

DCI	Phosphate d'étoposide
Nom déposé	Etopophos [®]
Laboratoires	Bristol Myers Squibb

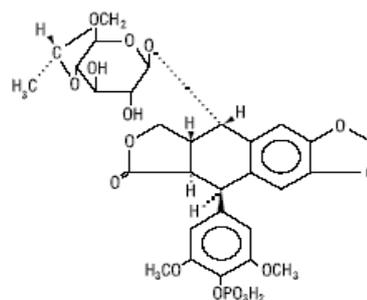


Figure 160 : Formule développée du phosphate d'étoposide

1. Généralités

Le phosphate d'étoposide est métabolisé in vivo en produit actif, l'étoposide. Le mécanisme d'action du phosphate d'étoposide est alors le même que celui de l'étoposide. L'intérêt du phosphate d'étoposide réside dans sa grande solubilité dans l'eau et une importante stabilité en solution ; par conséquent l'utilisation d'excipients potentiellement toxiques n'est pas nécessaire [32]. L'utilisation de concentrations élevées permet d'administrer de fortes doses sans augmenter les volumes requis et diminue donc le risque de surcharge volémique [32].

Les indications et les posologies sont identiques à celles de l'étoposide base, l'administration se fait par voie IV stricte en perfusion de 5 minutes à 3 heures 30 minutes.

Etopophos[®] se présente sous la forme d'un lyophilisat pour usage parentéral dosé à 100 mg d'étoposide base (soit 113,6 mg de phosphate d'étoposide), dont les excipients sont le citrate de sodium et le dextran 40.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Compatibilités

Il n'existe plus de contraintes concernant le matériau car Etopophos[®] est compatible avec tous les types de plastiques.

- Température et exposition à la lumière

Certains auteurs ont étudié l'étoposide phosphate en mélange avec d'autres médicaments anticancéreux ; l'intérêt de cette étude est de nous renseigner sur la résistance vis-à-vis de la lumière et de la température de l'étoposide phosphate. En solution dans du NaCl 0,9%, l'étoposide reste stable après 124 heures exposé à la lumière et conservé à 35°C [131].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans au réfrigérateur, à l'abri de la lumière. Exceptionnellement un flacon non ouvert peut être conservé pendant une période unique de 7 jours à une température ambiante ne dépassant pas 25°C ; il peut être remis à tout moment pendant ces 7 jours au réfrigérateur, sinon il doit être détruit [6].

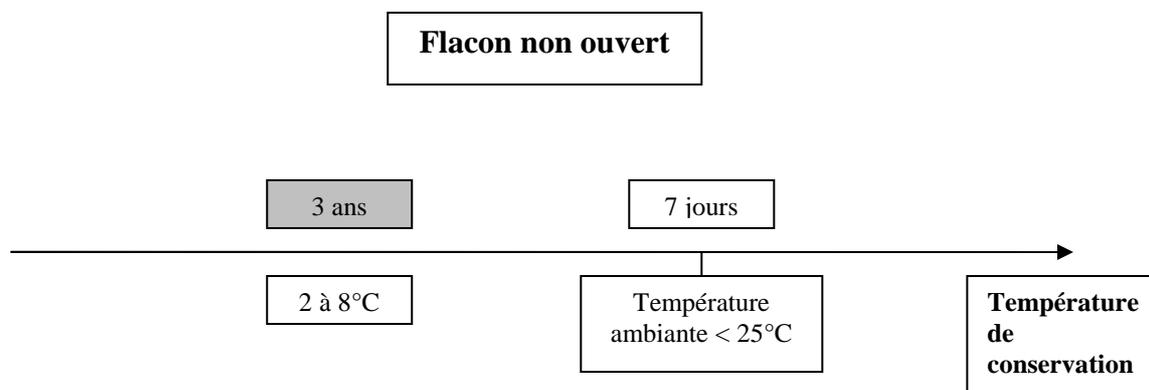


Figure 161 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Etopophos®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le lyophilisat se reconstitue avec 5 ou 10 mL d'EPPI, de G5% ou de NaCl 0,9%. Lorsqu'elles sont reconstituées de cette façon, les solutions sont chimiquement et physiquement stables pendant 48 heures à 37°C, 96 heures à 25°C et 7 jours au réfrigérateur sous une lumière ambiante normale dans des flacons en verre ou en plastique [6].

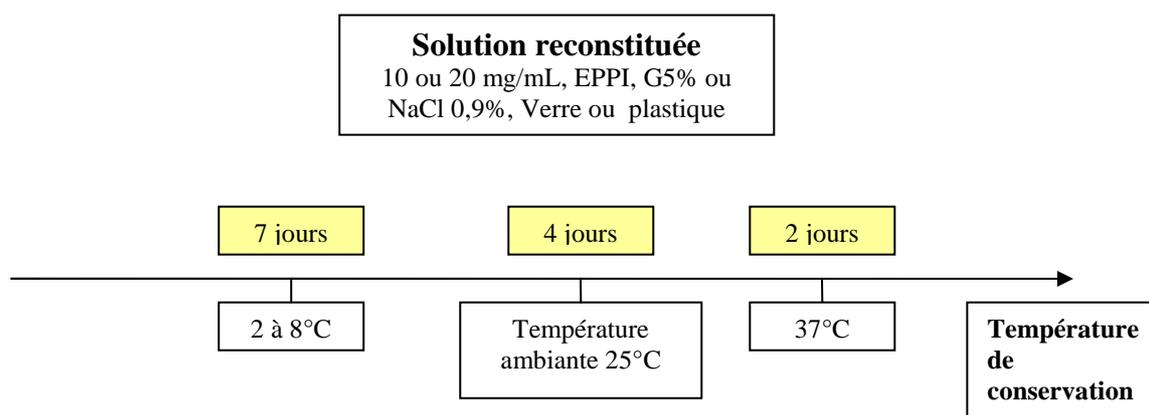


Figure 162 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées d'Etopophos®

d) Conservation de la solution diluée

La solution peut être injectée directement ou diluée dans du G5% ou du NaCl 0,9% afin d'obtenir des concentrations allant jusqu'à 0,1 mg/mL d'étoposide. Lorsqu'elles sont diluées de cette façon, les solutions sont chimiquement et physiquement stables pendant 48

heures à 37°C, 96 heures à 25°C et 7 jours au réfrigérateur sous une lumière ambiante normale dans des flacons en verre ou en plastique [6].

Les solutions diluées à **0,08 et 0,3 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% sont stables au moins 7 jours à l'abri de la lumière et à température ambiante dans un contenant en verre ou en PE [86]. La diminution de la concentration initiale est inférieure à 3%.

Zhang a travaillé sur la stabilité du phosphate d'étoposide sur de longues périodes [132] ; le but étant d'évaluer les stabilités physique et chimique des solutions diluées pendant 7 jours à 32°C ; 31 jours à 4 et 23 °C. Des solutions à **0,1 et 10 mg/mL** ont été préparées dans du NaCl 0,9% ou du G5% ainsi que des solutions à **10 ou 20 mg/mL** dans de l'EPPI contenant un conservateur (alcool benzylique). Les solutions étaient conservées dans des poches en PVC pour les plus faibles dilutions ou dans des seringues en plastiques (PP) pour les solutions diluées dans l'EPPI. La stabilité physique a été évaluée visuellement, la turbidité était également mesurée ; pour la stabilité chimique une méthode HPLC a été utilisée.

Les auteurs concluent à la stabilité de ces solutions (diminution de la concentration initiale inférieure à 10%) pendant au moins 7 jours à 32°C et au moins 31 jours à 4 ou 23°C. Les résultats sont les mêmes quelque soit le solvant utilisé ou la concentration.

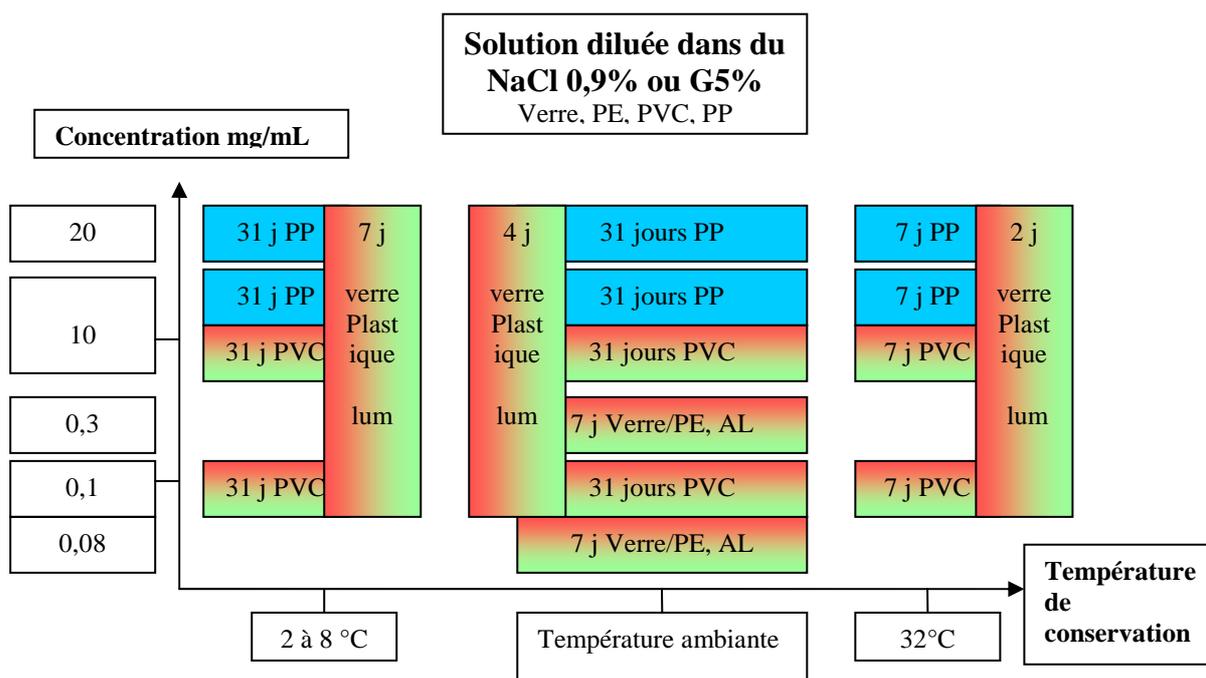


Figure 163 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Etopophos®

Agents du fuseau

Ces anticancéreux sont d'origine végétale, leur cible d'action est la tubuline et donc le fuseau mitotique.

Poisons du fuseau Vinca alcaloïdes = alcaloïdes de la pervenche et dérivés

En inhibant la polymérisation de la tubuline, ces agents bloquent la division mitotique.

A. Vindésine Eldisine®

DCI	Vindésine
Nom déposé	Eldisine®
Laboratoires	Eurogenerics

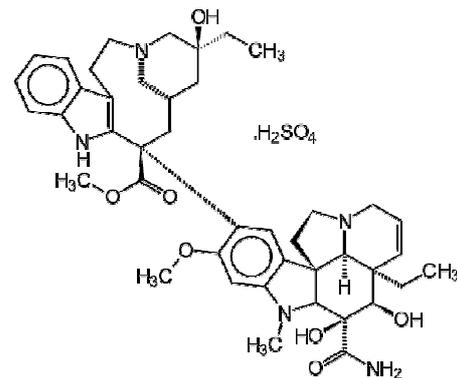


Figure 164 : Formule développée de la vindésine

1. Généralités

Cette spécialité est indiquée dans le traitement du cancer bronchopulmonaire, de la leucémie aiguë lymphoblastique, des lymphomes malins (hodgkiniens ou non), du cancer du sein, du cancer de l'œsophage, des carcinomes et cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.

La posologie moyenne est de 3 mg/m² tous les 7 à 10 jours pendant 1 mois puis tous les 15 jours. Chez l'enfant on administre 4 mg/m² tous les 7 à 10 jours. Il s'agit d'une administration intraveineuse stricte, l'usage par voie intrathécale provoque des paralysies ascendantes mortelles.

Eldisine® est une poudre pour solution injectable IV ; trois dosages sont disponibles 1, 4 et 5 mg ; les excipients sont le mannitol, l'acide sulfurique et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

La dilution est possible dans du G5% ou du NaCl 0,9% [6].

- pH

Le Ringer lactate n'est pas recommandé quand la concentration est supérieure à 0,02 mg/mL car il existe un risque de précipitation due à l'augmentation du pH (> 6) [68]. La vindésine est plus stable à un pH égal à 1,9 [115].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans entre 2 et 8°C [6]. Le fournisseur nous a indiqué par téléphone que la spécialité peut être conservée sans altération 48 heures à température ambiante.

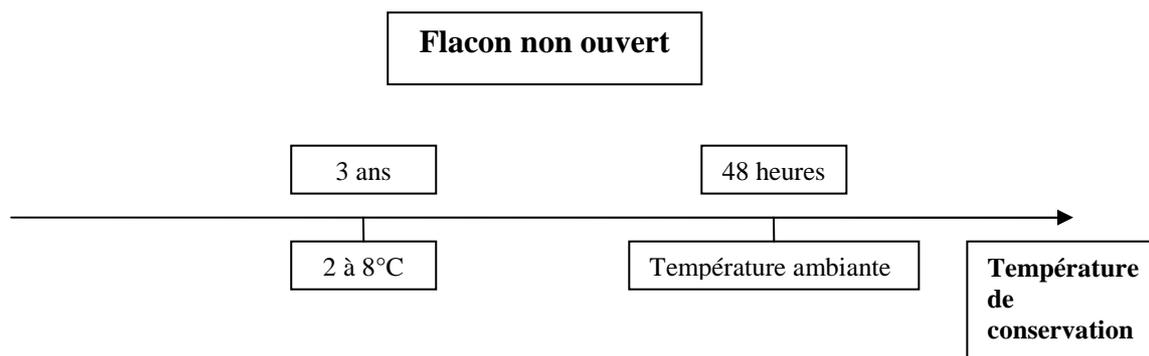


Figure 165 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Eldisine®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le lyophilisat peut être reconstitué indifféremment avec de l'EPPI, du G5% ou du NaCl 0,9%. Les volumes utilisés lors de la reconstitution sont les mêmes (4 mL) pour les dosages 1 et 4 mg ce qui entraîne des concentrations différentes, il faudra donc être vigilant lors du calcul des doses. Le flacon à 5 mg se dilue dans 5 mL. Une utilisation immédiate après reconstitution est recommandée [6]. D'après une étude publiée en 1989 [18], la solution reconstituée avec de l'EPPI (1 mg/mL) est stable 21 jours dans le flacon verre d'origine à 4°C et à l'abri de la lumière.

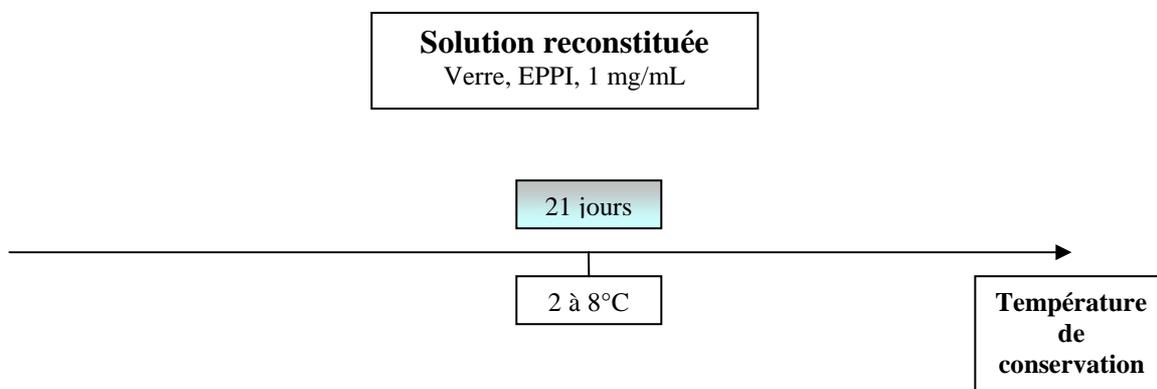


Figure 166 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Eldisine®

d) Conservation de la solution diluée

Les solutions diluées à une concentration de **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, du G5% ou du Ringer lactate dans des poches en PP sont stables au moins 21 jours à 4 ou 25°C à l'abri de la lumière (diminution de la concentration inférieure à 5%) [18]. De plus ces solutions peuvent se congeler à -20°C pendant 4 semaines sans perte.

Une autre étude citée par Husson, Trissel et Stabilis confirme que la vindésine diluée à cette concentration est stable au moins 7 jours à 4°C à l'abri de la lumière dans du G5% ou du NaCl 0,9% en poche de PVC [68, 115, 123].

Exposée à température et lumière ambiantes, la vindésine est stable au moins 24 heures diluée à **0,0476 mg/mL** dans du G5% (Verre ou PVC) [68, 115].

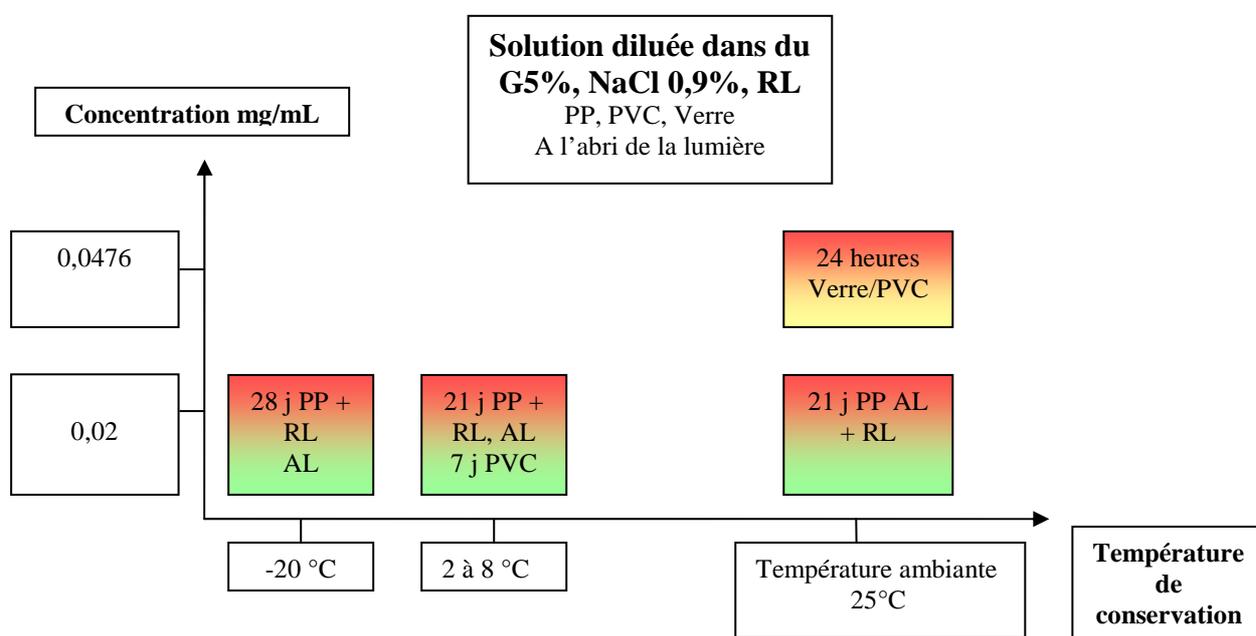


Figure 167 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Eldisine®

B. Vinorelbine Navelbine®

DCI	Vinorelbine
Nom déposé	Navelbine®
Laboratoires	Pierre Fabre
Génériques	Ebewe, Mayne Teva

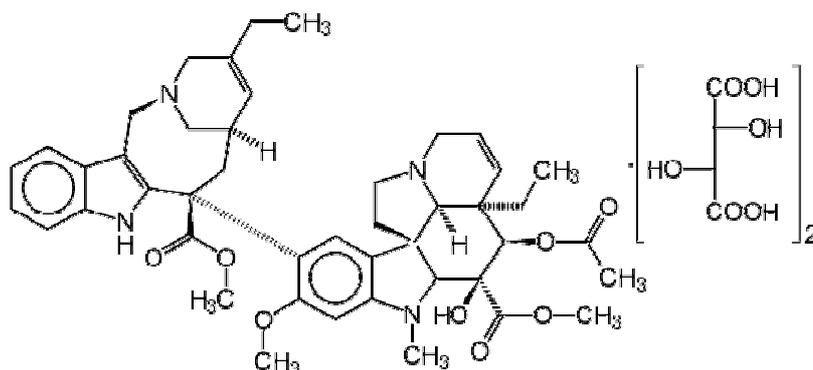


Figure 168 : Formule développée de la vinorelbine

1. Généralités

La vinorelbine est indiquée dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules, et des cancers du sein dans les formes métastatiques. Les posologies usuelles sont comprises entre 25 et 30 mg/m² administrés de façon hebdomadaire par voie IV stricte en perfusion courte de 6 à 10 minutes. L'injection intrathécale est létale.

Navelbine® est une solution injectable pour perfusion IV à 10 mg/mL, il existe des flacons de 10 et 50 mg, l'excipient est l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Une équipe américaine a répertorié les durées acceptables de conservation à température ambiante des médicaments devant normalement être conservés au réfrigérateur [40], la spécialité Navelbine® peut donc être stockée 3 jours à température ambiante (entre 20 et 25°C). Dans le dossier pharmacien (2001) il est précisé que les flacons peuvent être conservés 72 heures à température ambiante (jusqu'à 30°C) à l'abri de la lumière sans altération du produit. La congélation doit être évitée car elle entraîne une augmentation de la pression dans le flacon qui peut conduire à la casse. D'autre part, le fournisseur nous précise par courrier qu'une étude montre une stabilité de la spécialité d'un mois à température ambiante.

- Compatibilités

Le fournisseur précise qu'il n'existe pas d'incompatibilité entre la vinorelbine et les contenants suivants : le verre, le PVC, l'EVA. La solution peut présenter une coloration plus ou moins jaune n'ayant aucune incidence sur la qualité du produit.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans entre 2 et 8°C [6].

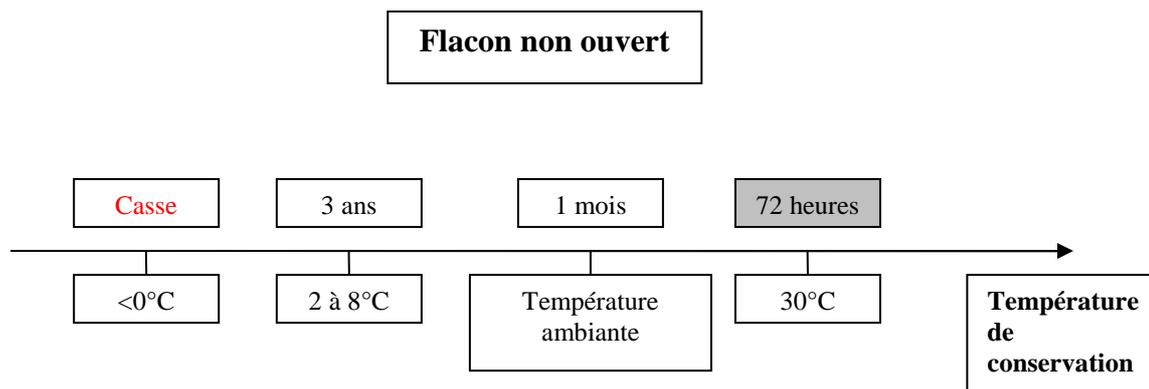


Figure 169 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Navelbine®

c) Conservation de la solution mère

Après ouverture, la stabilité physicochimique de la solution mère a été démontrée pour 24 heures à 25°C [6].

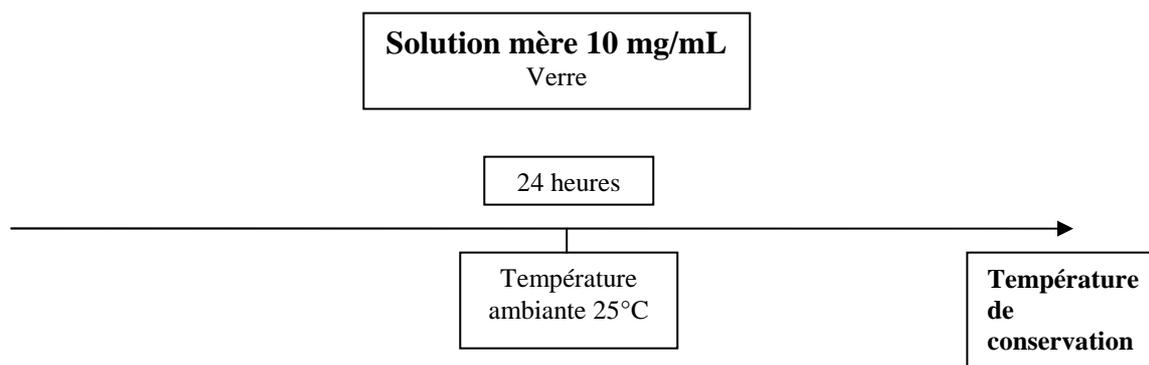


Figure 170 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de Navelbine®

d) Conservation de la solution diluée

La solution peut être diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5% (125 mL par exemple) en flacon verre ou en poche PVC. Après ouverture, la stabilité physicochimique a été démontrée pour 24 heures à 25°C [6]. Le fournisseur précise que ces solutions sont stables 8 jours à

température ambiante à l'abri de la lumière ou à 4°C mais les concentrations étudiées ne sont pas précisées.

Beitz [19] a démontré que Navelbine® est stable au moins 168 heures (soit 7 jours) après dilution dans du NaCl 0,9% à une concentration de **0,385 mg/mL** à 23°C à l'abri de la lumière dans poches en PE ou PVC ou dans un flacon verre (variation de la concentration inférieure à 3%). Les concentrations sont mesurées par HPLC, les variations sont indépendantes du contenant, aucune incompatibilité n'a été observée.

Stabilis 3 [123] et Trissel [115] répertorient plusieurs études dont les conclusions concordent avec ces résultats :

- dans des poches en PVC de NaCl 0,9% ou de G5%, diluée à **0,5 et 2 mg/mL** la vinorelbine est stable 5 jours à température et lumière ambiantes,
- à la dilution de **0,5 mg/mL** dans des poches de PVC, la vinorelbine peut être conservée au réfrigérateur à l'abri de la lumière pendant 3 jours dans du NaCl 0,9% ou 7 jours dans du G5%,
- à cette même concentration dans des poches PP de NaCl 0,9%, la vinorelbine est stable 28 jours au réfrigérateur ou à température ambiante.

L'ouvrage de MC Husson [68] résume les données fournies par les laboratoires Pierre Fabre : diluée à **0,1 mg/mL ou 1 mg/mL** dans du verre ou PVC, Navelbine® est stable 30 jours au moins dans du NaCl 0,9%, du G5% ou de l'EPPI à 4 ou 25°C.

D'après ces études, le contenant, le solvant, la lumière et la température n'ont pas d'influence sur la stabilité de la molécule.

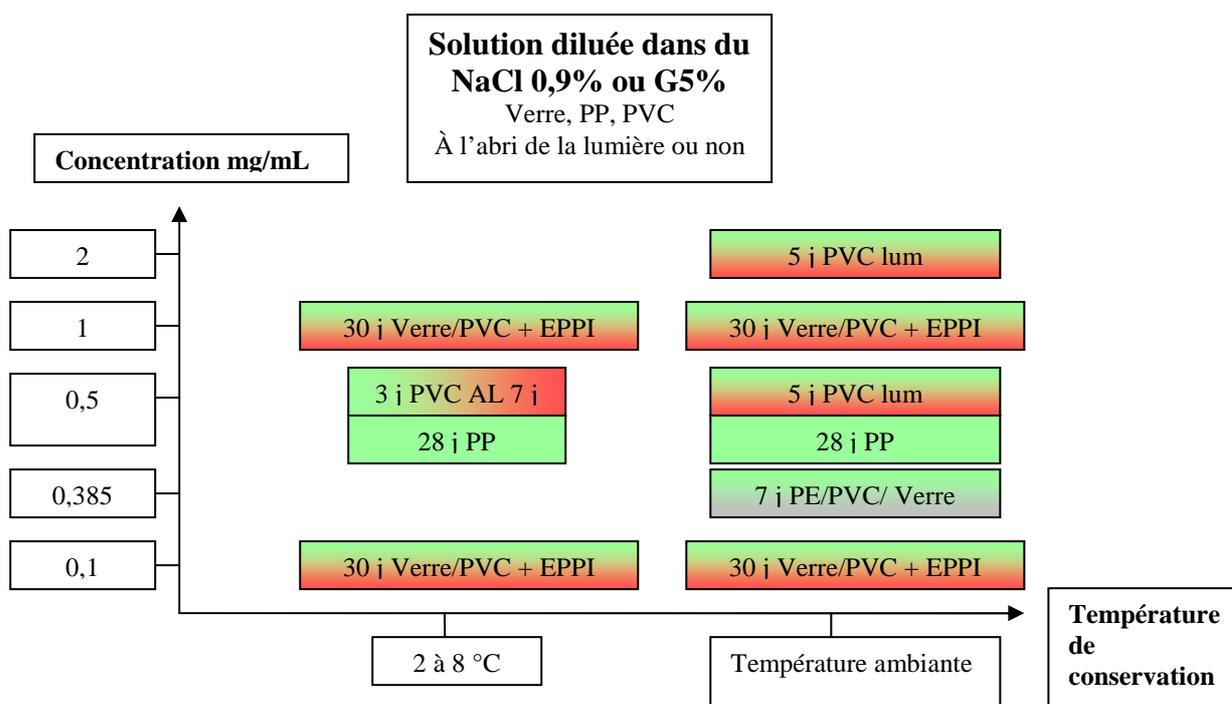


Figure 171 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de vinorelbine

Tableau 10 : Stabilité des médicaments génériques de la vinorelbine

Génériques	Dosage sol injectable 10 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Ebewe (RCP)	10 et 50 mg	EPPI	2 ans 4°C	G5%, NaCl 0,9% 28 j 4°C
Mayne (RCP)	10 et 50 mg	EPPI	2 ans 4°C AL	20 à 125 mL de G5% ou NaCl 0,9%, PVC, PP : 8 j 4°C, AL
Teva (fournisseur)	10 et 50 mg	EPPI	3 ans 4°C AL	24 h TA ou 4°C, AL

C. Vincristine Oncovin®

DCI	Vincristine
Nom déposé	Oncovin®
Laboratoires	Eurogenerics
Génériques	Faulding, Teva, Mayne Pierre Fabre

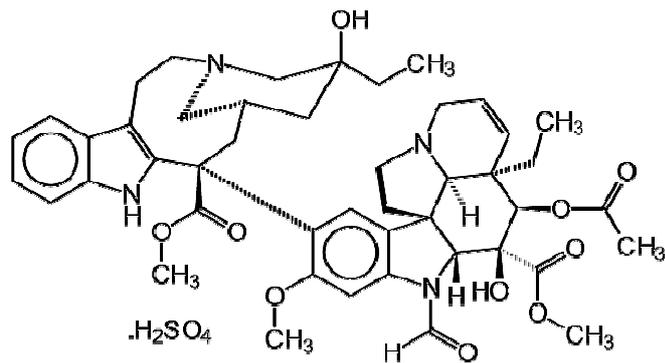


Figure 172 : Formule développée de la vincristine

1. Généralités

La vincristine est indiquée, le plus souvent en polychimiothérapie, dans le traitement de la maladie de Hodgkin, des leucémies aiguës lymphoblastiques, des rhabdomyosarcomes, des ostéosarcomes, des cancers du col utérin, des lymphomes non hodgkiniens, des tumeurs embryonnaires de l'enfant, des sarcomes d'Ewing, des neuroblastomes, des myélomes, du cancer du sein, du cancer du poumon, et en monothérapie, dans le traitement du purpura idiopathique résistant aux traitements usuels.

La posologie usuelle varie entre 1 et 2 mg/m² pour les enfants et 1,4 mg/m² chez les adultes sans jamais dépasser la dose de 2 mg par administration ; le rythme des administrations est hebdomadaire ou mensuel selon les protocoles. Ce médicament est administré par voie IV stricte, la voie intrathécale est létale.

Oncovin® est une solution injectable dosée à 1 mg/mL (flacon de 1 mL) dont les excipients sont le mannitol, le parahydroxybenzoate de propyle, l'acide acétique, l'EPPI, l'acétate de sodium anhydre et le parahydroxybenzoate de méthyle. Le pH varie entre 3,5 et 5,5.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- pH

La gamme de pH pour une meilleure stabilité est comprise entre 4 et 6 [115] ; une précipitation peut apparaître en condition alcaline.

- Température

Une étude a été menée en mélangeant 3 anticancéreux différents nous ne pourrions donc pas extrapoler les résultats de stabilité à la vincristine seule, cependant elle nous

renseigne sur la résistance de la vincristine à des températures élevées (jusqu'à 40°C pendant plus de 5 jours) [131].

Les solutions diluées à **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, du G5% ou du Ringer lactate conservées dans un contenant en PP, sont stables 21 jours à -20, 4 ou 25°C à l'abri de la lumière [18].

- Compatibilités

Elastomère

D'après une étude du fournisseur de réservoir élastomérique, la vincristine diluée à 0,04 et 0,2 mg/mL dans du NaCl 0,9% est stable 29 jours au réfrigérateur et 10 jours à température ambiante [115].

Filtration

La filtration sur membrane de cellulose n'est pas recommandée car elle entraîne une perte de substance par adsorption [31], la perte est plus importante lorsque la dilution est faite dans du NaCl 0,9% que dans du G5%. Ce phénomène existe aussi sur membrane de nylon [115].

- Exposition à la lumière

La plupart des études ont été menées à l'abri de la lumière, par prudence nous conseillons de protéger les poches pendant la conservation, cependant l'utilisation d'une tubulure opaque n'est pas nécessaire.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 2 ans entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière [6].

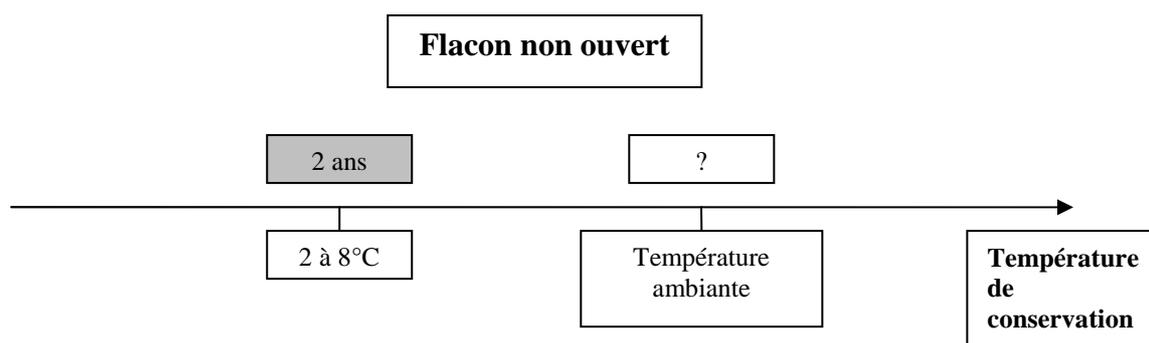


Figure 173 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Oncovin®

c) Conservation de la solution diluée selon la concentration

A **0,02 mg/mL** dans une poche de PVC de NaCl 0,9% ou G5% la stabilité a été démontrée pendant 7 jours après une conservation à 4°C à l'abri de la lumière [68, 115, 123].

Oncovin[®] dilué dans du NaCl 0,9% ou du G5% aux concentrations de **0,001 et 0,02 mg/mL** a été étudié pendant 7 jours dans des contenants en PE (type Ecoflac[®]) et en verre. A 22°C et à l'abri de la lumière, les variations de concentrations (HPLC) sont inférieures à 3% après une semaine [86, 123].

Diluée dans du NaCl 0,9%, la vincristine est stable 7 jours au réfrigérateur à l'abri de la lumière dans des contenants en PVC pour des concentrations comprises entre **0,01 et 0,12 mg/mL** ou dans des contenants en PP pour des concentrations comprises entre **0,025 et 0,15 mg/mL** [115, 123].

A température ambiante non protégée de la lumière, diluée dans du G5%, la vincristine est stable 10 heures dans le PVC [25] ; la concentration n'étant malheureusement pas précisée, ce résultat est peu exploitable.

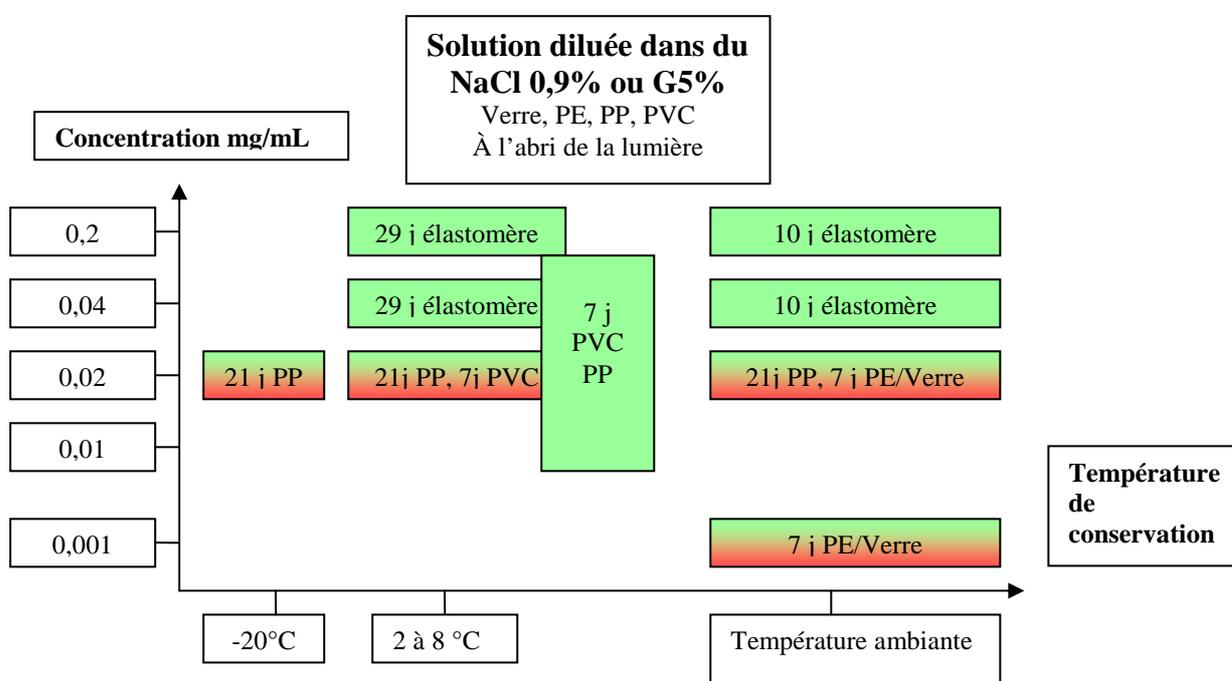


Figure 174 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de vincristine

Tableau 11 : Stabilité des médicaments génériques de la vincristine

Génériques	Dosage sol injectable 1 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution diluée
Faulding (fournisseur)	1 mg	Mannitol, NaOH, acide sulfurique, EPPI	2 ans, 4°C, AL congélation CI	NaCl 0,9% ou G5% ; 0,008 et 0,02 mg/mL, poche plastique ou seringue : 48 h TA, lum maintenir pH entre 3,5 et 5,5
Pierre Fabre (RCP)	1 mg	Glycine, parahydroxybenzoate de propyle, acide phosphorique, EPPI, parahydroxybenzoate de méthyle, phosphate	18 mois 4°C, AL	
Teva (RCP)	1 mg	Mannitol, parahydroxybenzoate de propyle, NaOH, acide sulfurique, parahydroxybenzoate de méthyle	2 ans 4°C, AL + 24 h TA, AL congélation CI	
Mayne (RCP)	2 mg	Mannitol, NaOH, acide sulfurique, EPPI	2 ans 4°C, AL congélation CI	

D. Vinblastine Velbe®

DCI	Vinblastine
Nom déposé	Velbe®
Laboratoires	Eurogenerics

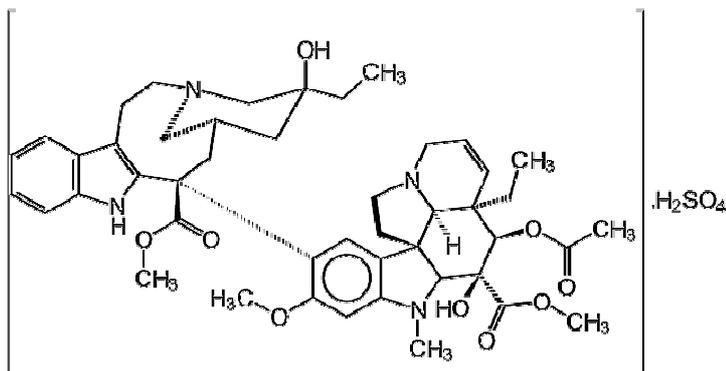


Figure 175 : Formule développée de la vinblastine

1. Généralités

La vinblastine est indiquée dans le lymphome hodgkinien, le lymphome malin non hodgkinien, le choriocarcinome placentaire, le sarcome de Kaposi, le cancer du rein, le cancer de la vessie, l'histiocytose, le cancer de l'ovaire, le cancer du testicule, le cancer du sein.

La posologie initiale est comprise entre 4 et 7 mg/m², ensuite la posologie d'entretien se situe entre 5,5 et 7,4 mg/m² par semaine par voie intraveineuse stricte, la posologie maximale étant de 18,5 mg/m² par semaine. Velbe® peut également s'administrer en perfusion continue sur 5 jours (1,5 à 2 mg/m² par jour). Chez l'enfant, après une dose initiale de 2,5 mg/m², la posologie peut être augmentée par palier de 1,25 mg/m² par semaine pour atteindre une dose maximale de 12,5 mg/m² par semaine. La voie intrathécale est létale.

Velbe® est une poudre pour solution injectable IV dosée à 10 mg, les excipients sont l'acide sulfurique à 1% ou l'hydroxyde de sodium qsp pH 4-5.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

Velbe® se dilue dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9%, l'utilisation d'un autre solvant est déconseillée [6].

Les solutions diluées à **0,02 mg/mL** dans du NaCl 0,9%, du G5% ou du Ringer lactate conservées dans un contenant en PP à l'abri de la lumière se conservent 21 jours à -20, 4 et 25°C [18] ou 2 semaines à 35°C dans un diffuseur élastomérique [115]. Le NaCl 0,9 % est donc le solvant de choix, cependant le G 5 % peut également être utilisé ainsi que le Ringer lactate (une étude seulement).

- pH

La stabilité est maximale pour un pH compris entre 2 et 4 ; il se forme un précipité pour un pH supérieur à 6 [115].

- Exposition à la lumière

Les solutions diluées sont **sensibles à l'exposition à la lumière** ; cependant, une solution diluée à **0,003 mg/mL** dans du NaCl 0,9% reste stable au moins 48 heures exposée à la lumière [115]. Il est tout de même conseillé de protéger les solutions de la lumière [115].

- Contenant

Des solutions reconstituées avec du NaCl 0,9% (**1 mg/mL**) ont été testées in vitro dans un diffuseur implantable destiné à être placé en sous-cutané, une diminution de la concentration de 24% a été observée après 24 heures à 37°C. Cette perte serait due selon les auteurs à une interaction avec le diffuseur utilisé, en effet des solutions contrôles sont restées stables plus de 24 heures à 37°C [73].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 36 mois entre 2 et 8°C [6]. Dans un courrier, le fournisseur nous informe que la spécialité peut être conservée 3 à 5 heures à 25°C à l'abri de la lumière.

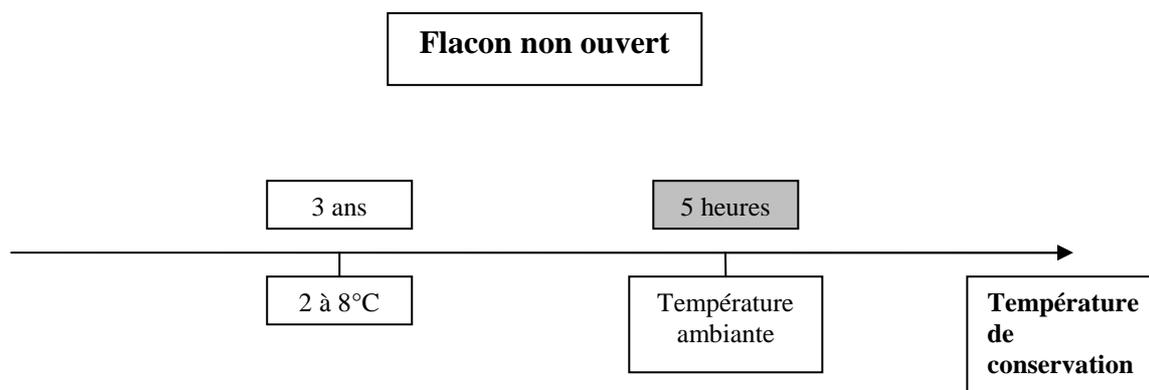


Figure 176 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Velbe®

c) Conservation de la solution reconstituée

D'après plusieurs études, Velbe® se reconstitue avec 10 mL d'EPPI [18, 123] ou 10 mL de NaCl 0,9% [1]. La stabilité de cette solution conservée dans le flacon d'origine a été démontrée pendant 21 jours à 4°C et à l'abri de la lumière (EPPI) [18].

Dans une seringue en PP, la solution reconstituée avec de l'EPPI ou du NaCl 0,9% est stable 30 jours à l'abri de la lumière ambiante à 6, 21°C [123] ou 25°C [61].

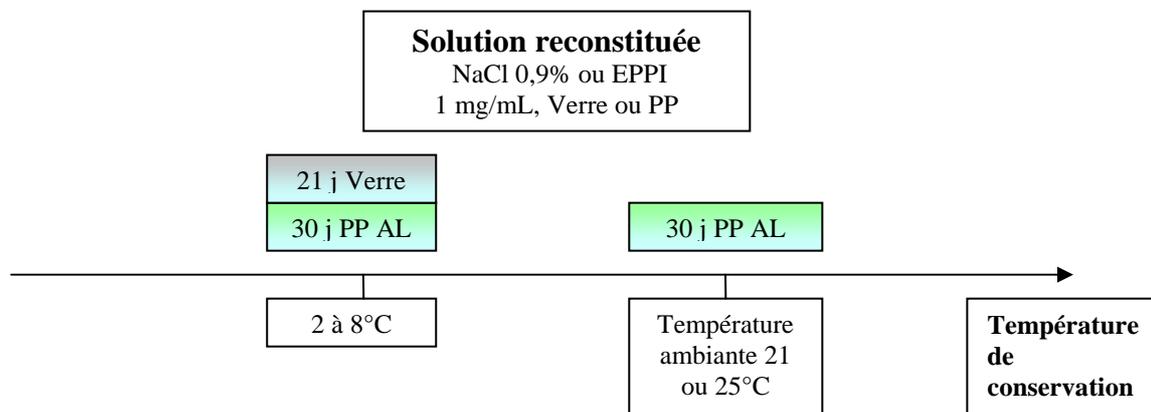


Figure 177 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Velbé®

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

Après 21 jours à 4 ou 25°C à l'abri de la lumière, les pertes sont inférieures à 5% pour des solutions diluées à **0,05 mg/mL** dans un flacon verre de NaCl 0,9% [115, 123].

Après 7 jours à 4°C à l'abri de la lumière, les solutions de vinblastine diluées à **0,1 mg/mL** sont stables dans le G5% (6 à 8% de perte) et le NaCl 0,9% (aucune perte) dans un contenant en PVC [115, 123].

D'autres auteurs concluent à de longues stabilités des solutions diluées mais sans préciser toutes les conditions d'études : 10 jours au réfrigérateur [101], 8 jours à température ambiante dans du PVC [125].

L'ensemble de ces résultats concorde sur la bonne stabilité de la vinblastine et l'absence d'incompatibilité.

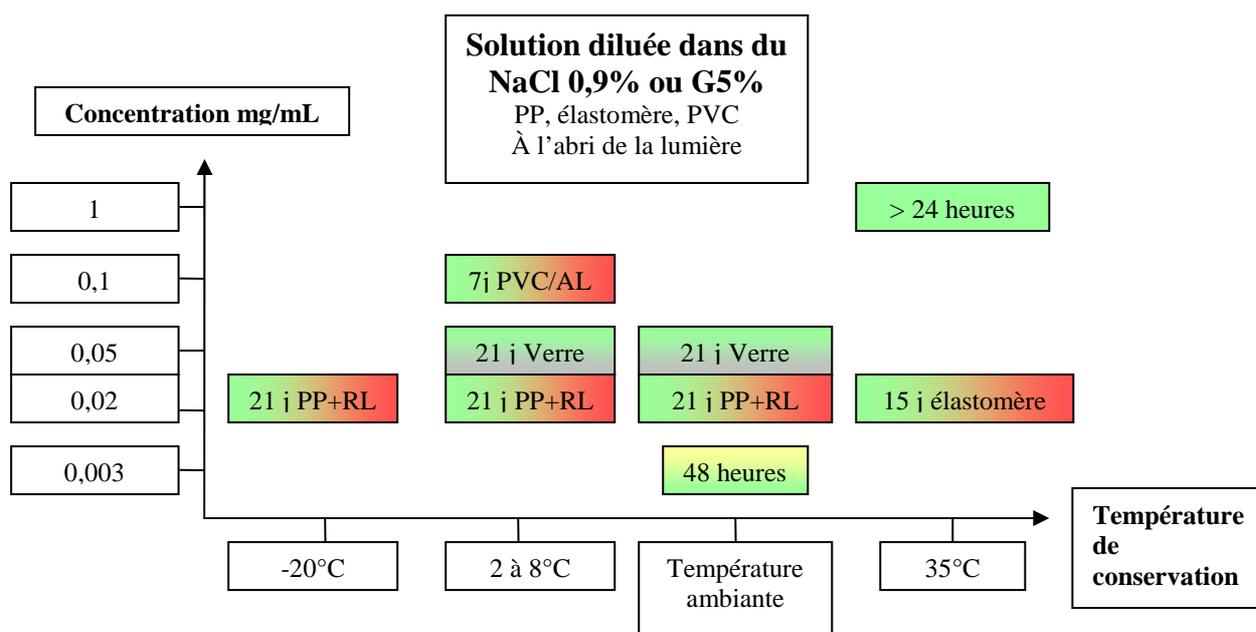


Figure 178 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Velbé®

Stabilisants du fuseau Taxanes

Ces taxoïdes extraits de l'if se lient à la tubuline, favorisant sa polymérisation en microtubules. Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation. Ceci conduit à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire. Ils sont essentiellement actifs en phase de réplication de l'ADN.

A. Docetaxel Taxotère®

DCI	Docetaxel
Nom déposé	Taxotère®
Laboratoires	Sanofi Aventis

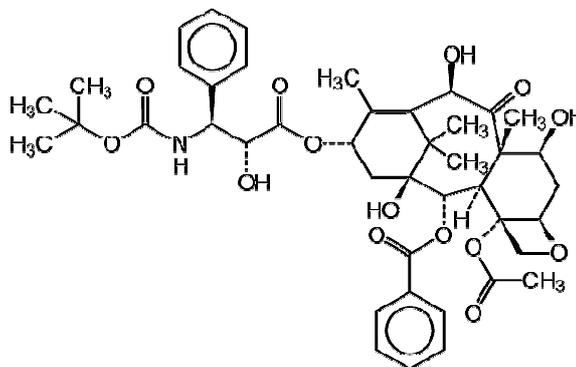


Figure 179 : Formule développée du docetaxel

1. Généralités

Ce médicament est indiqué dans le cadre de l'AMM :

- dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure,
- en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant,
- en association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection,
- en association au cisplatine, dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection,
- en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline,
- en association à la prednisone ou à la prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant,

- en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, dans le traitement du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire,
- en association au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
- en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
- en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

De plus dans le cadre de PTT [3-5] le docétaxel peut également être utilisé :

- en association avec le 5-FU et le cisplatine, dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (75 mg/m² toutes les 3 semaines),
- dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou métastatique en première ligne de chimiothérapie en association à la gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine,
- en situation adjuvante, dans les cancers du sein N+,
- en situation adjuvante, dans les cancers du sein N-, protocole TAC ou TC.

La posologie recommandée est de 75 à 100 mg/m² toutes les 3 semaines, administrés en perfusion IV d'une heure à température ambiante et dans des conditions normales de lumière.

Taxotère[®] se compose d'une solution à diluer pour perfusion et d'un solvant. La solution à diluer contient 40 mg/mL de docetaxel, l'excipient est le polysorbate 80 ; le solvant est constitué d'EPPI et d'alcool éthylique à 95%. Il existe 2 dosages : 20 mg/2 mL et 80 mg/ 8 mL.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- pH

Le docétaxel se dégrade en conditions fortement acides ou basiques [76].

- Compatibilités

PVC

Le polysorbate 80 utilisé dans la composition de Taxotère® peut entraîner le relargage de DEHP des poches de PVC [82, 88]. Une étude a été menée à partir de solutions de docétaxel diluées à **0,56 et 0,96 mg/mL** dans des poches de 250 mL de G5% ou de NaCl 0,9% en PVC. Les poches ont été conservées à température ambiante (20-22°C) pendant 8 heures, des poches de différents fournisseurs ont été utilisées. Il apparaît que la quantité de DEHP relargué est indépendante du type de solvant et du type de PVC mais qu'elle augmente avec le temps [82]. Après une perfusion d'une heure, la quantité de DEHP relarguée est de 14 µg/mL pour la solution diluée à 0,96 mg/mL ou de 9 µg/mL pour celle à 0,56 mg/mL [119]. Ces quantités sont supérieures à la limite acceptable de 5 µg/mL [115].

Il est donc vivement **déconseillé de préparer Taxotère® dans des contenants en PVC** ou tout au moins de le réserver aux utilisations immédiates.

POF

La compatibilité de Taxotère® a été testée avec un nouveau matériel : le polyoléfine VISIV [119]. Des solutions diluées dans du NaCl à 0,9% ou du G5% à **0,74 mg/mL** ont été étudiées pendant 24 heures à température et lumière ambiantes. Les concentrations observées n'ont pas diminuées (> 90% de la concentration initiale) et aucune trace de DEHP n'a été décelée.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans entre 2 et 25°C à l'abri de la lumière [6].

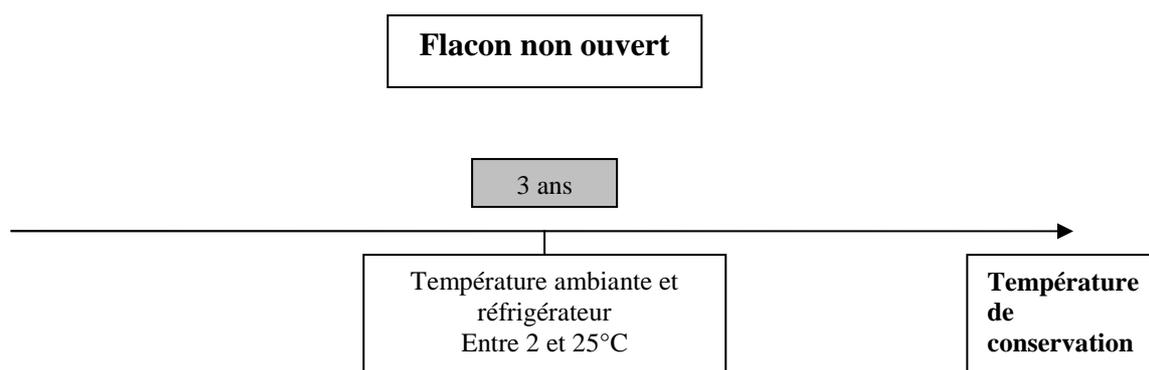


Figure 180 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Taxotère®

c) Conservation de la solution reconstituée

Les solutions à diluer se reconstituent avec l'ensemble du solvant de façon à obtenir une solution concentrée à 10 mg/mL. Les flacons de solution et de solvant présentent un surremplissage afin de compenser les pertes du prémélange (mousse, adhésion sur les parois

des flacons et volumes morts). En pratique les quantités exactes de docétaxel et de solvant sont de 23,6 mg/0,59 mL + solvant 1,83 mL pour le dosage à 20 mg ; et 94,4 mg/2,36 mL + solvant 7,33 mL pour le dosage à 80 mg. La stabilité physico-chimique de ce pré mélange a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante ou entre 2 et 8°C [6].

Une étude, menée par l'équipe de J. Thiesen [113] et soutenue par le laboratoire fournisseur, conclue à la stabilité de la solution reconstituée pendant 28 jours à température ambiante ou au réfrigérateur à l'abri de la lumière (<99% de la concentration initiale, dosage par HPLC).

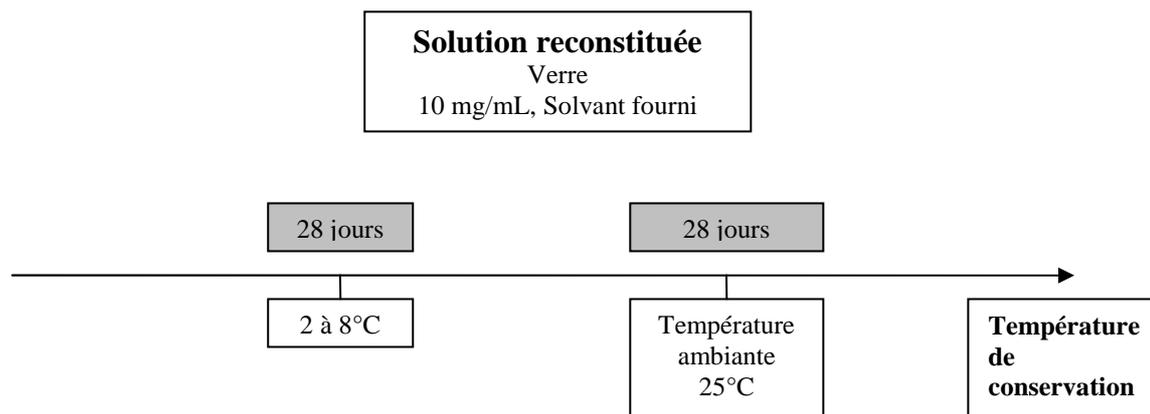


Figure 181 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Taxotère®

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

La quantité voulue du mélange précédent doit être diluée dans une poche de 250 mL de NaCl 0,9% ou de G5% ; la concentration de 0,74 mg/mL ne doit pas être dépassée. La solution à perfuser doit être utilisée dans les 4 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) [6].

La stabilité chimique des solutions diluées a été démontrée pendant 28 jours [113] pour les conditions suivantes : solutions de **0,3 et 0,9 mg/mL**, dans des flacons verre, dans des poches de PE, PP et PVC, de NaCl 0,9% ou de G5%, conservées à température ambiante à l'abri de la lumière.

Cependant, une précipitation a été observée occasionnellement au 5^{ème} jour de stockage dans les poches de PVC diluées à 0,9 mg/mL avec une diminution des concentrations (<90% de la concentration initiale).

Les dossiers du Cnhim [1] citent une autre étude qui confirme ces résultats mais les conditions d'étude étant incomplètes cela ne nous apporte pas de nouvel élément.

Les concentrations de docétaxel ne devraient pas excéder 0,9 mg/mL pour éviter des concentrations potentiellement hémolytiques du polysorbate 80 [113].

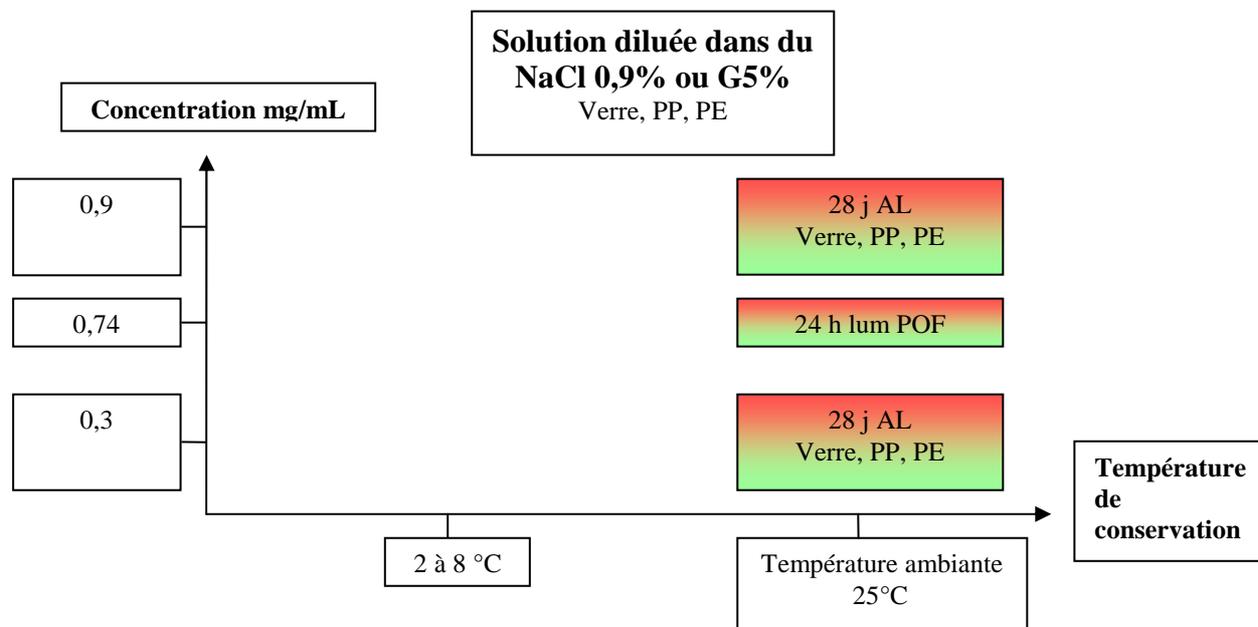


Figure 182 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Taxotère®

B. Paclitaxel Taxol®, Paxene®

DCI	Paclitaxel
Nom déposé	Taxol®
Laboratoires	Bristol Myers Squibb
Génériques	Paxene® (Faulding) Dakota, Ebewe, Merck Ratiopharm, Sandoz, Teva

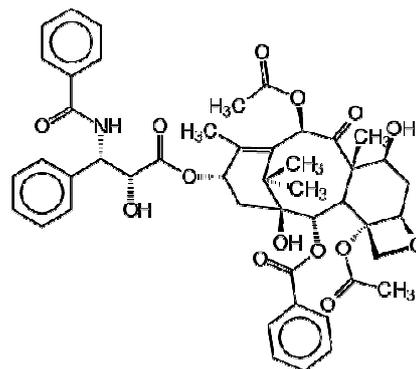


Figure 183 : Formule développée du paclitaxel

1. Généralités

Ce médicament est indiqué selon l'AMM:

- dans le traitement du carcinome de l'ovaire avancé ou résiduel en 1^{ère} intention après laparotomie initiale en association avec le cisplatine,
- dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire en 2^{ème} intention chez les patientes en échec au traitement classique à base de sels de platine,
- dans le traitement du carcinome du sein en adjuvant avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide,
- dans le traitement du carcinome du sein métastatique en association avec les anthracyclines ou en association avec le trastuzumab chez les patientes ayant une surexpression de HER2 classée 3+,
- dans le traitement du carcinome du sein métastatique pour les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'anthracyclines,
- dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé en association avec la cisplatine chez les patients non candidats à une chirurgie curative et/ou une radiothérapie,
- dans le traitement du sarcome de Kaposi avancé lié au sida en échec à la chimiothérapie classique (anthracyclines liposomales).

De plus, dans le cadre de PTT [3, 5], on peut aussi l'utiliser :

- dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante),
- dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne en association au carboplatine ou à la gemcitabine en cas de contre-indication documentée au cisplatine,
- dans les cancers du sein en situation métastatique en schéma hebdomadaire,

- dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante en schéma hebdomadaire.

Les posologies utilisées sont variables, soit 175 mg/m² en perfusion de 3 heures soit 135 mg/m² en perfusion continue de 24 heures toutes les 3 semaines. Dans le sarcome de Kaposi, l'intervalle entre deux administrations est de 2 semaines à la posologie de 10 mg/m².

Taxol[®] est une solution à diluer pour perfusion dosée à 6 mg/mL, plusieurs dosages sont disponibles : 6 mL/30 mg ; 16,7 mL/100 mg ; 25 mL/150 mg ; 50 mL/300 mg. Les excipients sont l'huile de ricin polyoxyéthylénée et l'alcool éthylique.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

La solution est diluée de façon à obtenir une concentration comprise entre 0,3 et 1,2 mg/mL dans un des diluants suivants : NaCl 0,9%, G 5 %, mélange de G5% et Ringer lactate ou mélange de G5% et NaCl 0,9%.

Le fournisseur nous a transmis l'étude leur permettant d'obtenir une extension de durée de stabilité. Les solutions ont été diluées à **0,3 et 1,2 mg/mL** dans du G5% ou du NaCl 0,9%. Les stabilités chimique et physique des solutions ont été démontrées à 5 et 25°C pendant 7 jours après dilution dans le G5% et pendant 14 jours après dilution dans le NaCl 0,9%.

La stabilité est donc plus importante dans le NaCl 0,9% que dans le G5% puisque qu'un précipité blanc apparaît après 14 jours dans les solutions diluées dans le G5%.

- Température

D'après le Vidal la congélation n'affecte pas la qualité du produit dans le flacon non ouvert. En cas de stockage au réfrigérateur, un précipité peut apparaître qui doit normalement se dissoudre à température ambiante, la qualité du produit n'est pas affectée [6].

A 30°C, à l'abri de la lumière, les solutions diluées à 1,2 mg/mL dans le NaCl 0,9% ou le G5% dans des contenants en verre et POF sont stables 4 jours [123].

- Exposition à la lumière

Ce médicament est sensible à la lumière, il est conseillé de le conserver dans son emballage d'origine [6].

A la lumière, les solutions diluées à **0,3 et 1,2 mg/mL** dans du G5% ou du NaCl 0,9% sont stables au moins 48 heures (diminution des concentrations entre 1 et 3%) dans un contenant en POF à température ambiante [39].

- Compatibilités

PVC

L'emploi de plastiques contenant du **PVC est contre indiqué** à cause de l'huile de ricin polyoxyéthylénée utilisée comme excipient, en effet elle provoque le relargage d'un plastifiant par le PVC, le DEHP qui est hépatotoxique [82, 88] ; il est donc préférable d'utiliser du verre, du polypropylène ou du polyoléfine et des perfuseurs sans PVC. Cependant l'utilisation de seringue contenant du PVC pour effectuer la dilution est possible [6].

Une étude a été menée à partir de solutions de paclitaxel diluées à **0,3 et 1,2 mg/mL** dans des poches de 350 et 630 mL de G5% ou de NaCl 0,9% en PVC. Les poches ont été conservées à température ambiante (20-22°C) pendant 8 heures, des poches de différents fournisseurs ont été utilisées. Il apparaît que la quantité de DEHP relarguée est indépendante du type de solvant et du type de PVC mais qu'elle augmente avec le temps [82]. Après une perfusion de 3 heures, la quantité de DEHP relarguée est de 114 µg/mL pour la solution diluée à 1,2 mg/mL ou de 18 µg/mL pour celle à 0,3 mg/mL [119]. Ces quantités sont supérieures à la limite acceptable de 5 µg/mL [115]. Il est donc contre-indiqué de préparer Taxol® dans des contenants en PVC [18].

EVA

Dans des poches en EVA, un matériau inconnu a été relargué après stockage pendant 24 heures à 25 et 32°C de solutions diluées à **0,3 et 1,2 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% [115].

PE et POF

Donyai [53] a étudié le polyéthylène basse densité (Ecoflac®), un polyoléfine (Viaflo®) et le verre à partir du **paclitaxel Teva®**; des solutions à **0,3 et 1,2 mg/mL** ont été préparées dans du G5% et du NaCl 0,9%. Les solutions ont été conservées à différentes températures protégées de la lumière pendant 30 jours. Les stabilités physiques et chimiques étaient suivies. Il apparaît que la stabilité physique est le facteur limitant avec l'apparition d'un précipité et que les solutions sont plus stables lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur et lorsque la dilution est plus faible.

Diluées à 0,3 mg/mL dans le NaCl 0,9%, les solutions sont stables 13 jours dans le POF, 16 jours dans le PE et 13 jours dans le verre entre 2 et 8°C versus 3 jours pour l'ensemble des contenants à 25°C. A cette même concentration, dans le G5% les solutions sont stables 13 jours dans le POF, 18 jours dans le PE et 20 jours dans le verre versus 3, 3 et 7 jours respectivement à 25°C.

Diluées à 1,2 mg/mL dans le NaCl 0,9%, les solutions sont stables 9 jours dans le POF, 12 jours dans le PE et 8 jours dans le verre entre 2 et 8°C versus 3 jours pour le PE et le POF et 5

jours dans le verre à 25°C. A cette même concentration, dans le G5% les solutions sont stables 10 jours dans le POF, 12 jours dans le PE et 10 jours dans le verre versus 3, 3 et 7 jours respectivement à 25°C.

PE

Dans les poches Ecoflac[®] en PE, les solutions diluées à **0,4 et 1,2 mg/mL** dans du G5% sont stables 5 jours au réfrigérateur et à température ambiante, à la lumière ou à l'abri de la lumière [123].

PP

Dans les poches Freeflex[®] en PP, les solutions diluées à **1 mg/mL** dans du NaCl 0,9% sont stables 7 jours au réfrigérateur ou à température ambiante, l'exposition à la lumière n'est pas précisée [123].

POF

Dans les poches Macoflex[®] en POF, les solutions diluées à **0,3 et 1,2 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% sont stables 3 jours à 25°C à l'abri de la lumière [123]. Les solutions diluées à **0,1 et 1 mg/mL** dans les mêmes solvants sont stables 3 jours dans des poches en POF conservées à 4, 22 ou 32°C [115, 123].

Sets de perfusion

De nombreux sets de perfusion ont été testés [29, 118], la plupart sont compatibles avec les solutions de paclitaxel, toutefois certains sets sont incompatibles bien que ne contenant pas de PVC. Il est donc primordial de s'assurer que la tubulure, le filtre sont compatibles avec le paclitaxel avant utilisation.

Filtration

Il est conseillé d'utiliser un filtre 0,22 µm lors de la perfusion (ce filtre peut être plastifié au PVC sans libération notable de DEHP) [6].

Matériel de préparation

Des stylos de chimiodispensation ou des systèmes analogues munis de pointes ne devront pas être utilisés étant donné qu'ils peuvent provoquer une dépression au niveau du bouchon du flacon, d'où une perte du caractère stérile.

Pompes

Plusieurs revues de la littérature ont été déjà écrites, notamment celle de Trissel [116]. Il insiste sur le fait que la principale limite de stabilité du paclitaxel en solution est liée à l'apparition de précipité. La présence de cette précipitation correspond à la perte de 50% de la concentration en paclitaxel. Le temps d'apparition de ce précipité est variable et non prévisible. L'utilisation d'une pompe péristaltique augmente le risque de précipitation par un mécanisme non expliqué [115].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 2 ans à température ambiante ne dépassant pas 25°C [6].

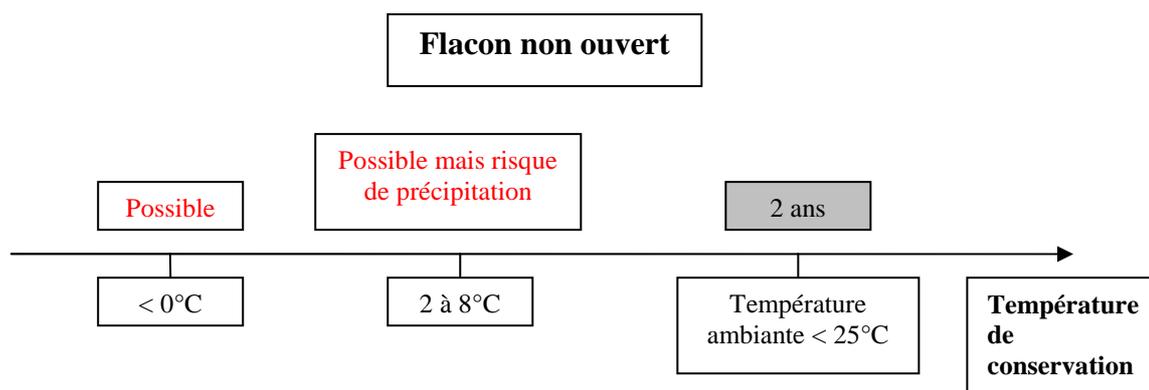


Figure 184 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Taxol®

c) Conservation de la solution mère

Les stabilités physique et chimique lors de l'utilisation ont été démontrées pendant 28 jours à 25°C après de multiples prélèvements à l'aiguille du produit [6].

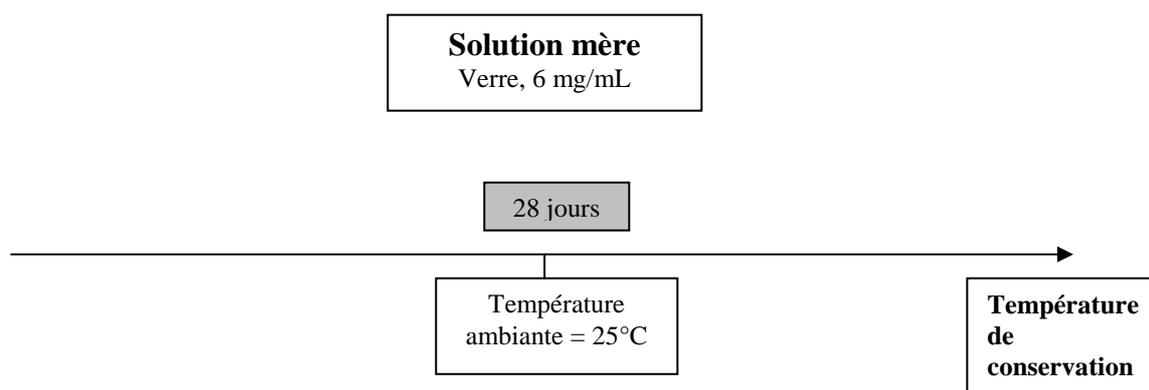


Figure 185 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de Taxol®

d) Conservation de la solution diluée selon la concentration

Pourroy *et al.* [91] ont réalisé une étude de compatibilité sur 72 heures dans des poches non en PVC telles que Viaflo® (POF), Freeflex® (PP), Ecoflac® (PE) et Macoflex® (POF). Conservées à 4°C à l'abri de la lumière, la stabilité a été démontrée pendant 72 heures pour des solutions de Taxol® diluées à **0,3 et 1,2 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% avec moins de 5% de perte de concentration.

Sautou-Miranda [102] a déterminé que Taxol® dilué à **0,4 et 1,2 mg/mL** dans du G5% pouvait être conservé à température ambiante et au réfrigérateur protégé de la lumière ou non dans un contenant en verre ou PE (Ecoflac®) pendant 5 jours maximum. Au-delà, un précipité

apparaît, cependant les concentrations mesurées par HPLC restent supérieures à 95% de la valeur initiale. Après 15 jours aucune trace de DEHP n'a été détectée.

Des solutions diluées à **0,6 et 1,2 mg/mL** dans du NaCl 0,9% ou du G5% ont été étudiées pendant 12 ou 24 heures à une température ambiante comprise entre 20 et 23°C [126]. Les contenants utilisés étaient le verre, le POF et le PVC. Dans le NaCl 0,9%, les solutions diluées à 0,6 et 1,2 mg/mL sont stables 25 heures dans le POF. Dans le G5%, les solutions diluées à 0,6 mg/mL sont stables 25 heures, celles diluées à 1,2 mg/mL le sont pendant 12 heures.

Des quantités de DEHP ont été découvertes dans les poches de PVC, cependant l'agitation des poches n'a pas d'impact sur la quantité relarguée.

Une plus forte extraction de DEHP est observée pour une concentration de paclitaxel plus élevée, le taux d'extraction est très élevé dans les premières heures (3 à 4 heures) puis diminue fortement pour la concentration à 1,2 mg/mL. Ce relargage de DEHP est uniquement lié aux excipients présents dans la formulation et en aucun cas au principe actif lui-même. Aucun phénomène d'absorption ou d'adsorption n'est décrit [115].

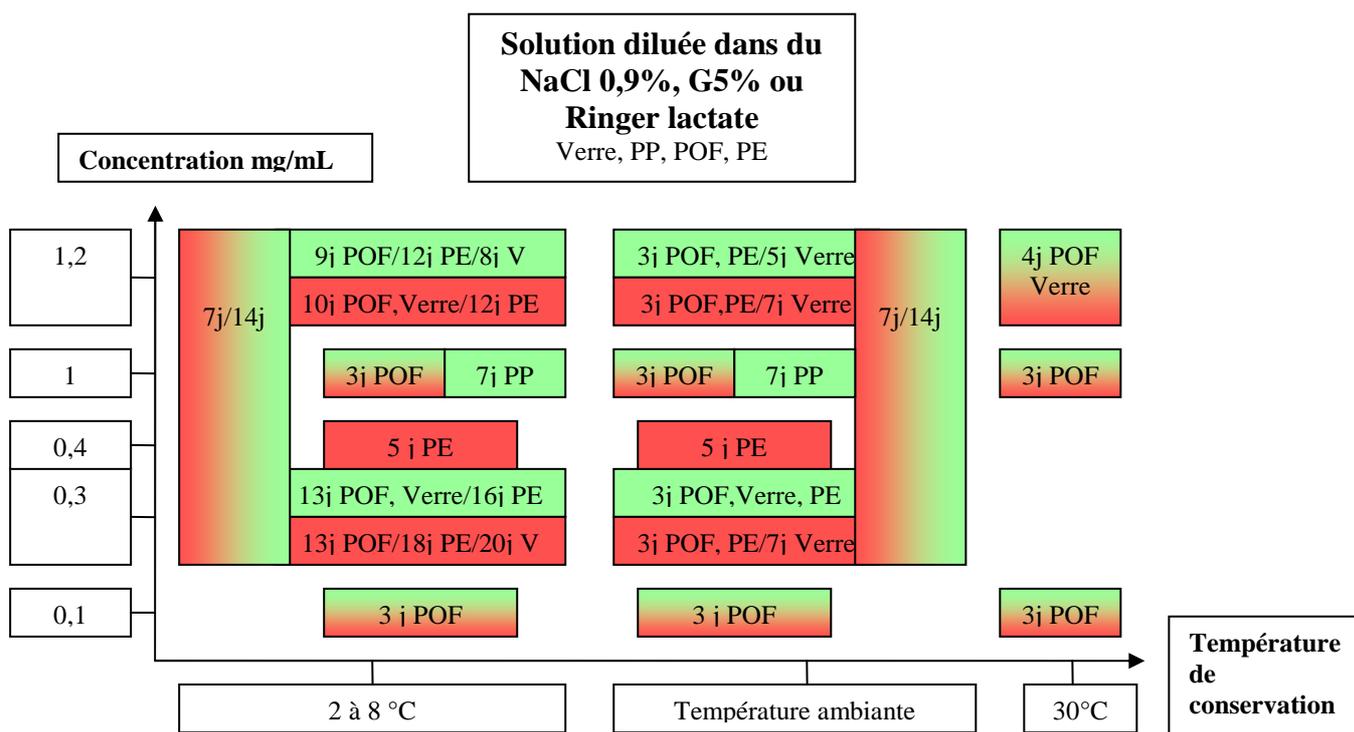


Figure 186 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de paclitaxel

Tableau 12 : Stabilité des médicaments génériques du paclitaxel

Génériques	Dosage sol injectable 6 mg/mL	Excipients	Conservation de la spécialité	Conservation de la solution mère	Conservation de la solution diluée
Paxène® Faulding (fournisseur)	30, 100, 150, 300 mg	huile de ricin polyoxyéthylénée acide citrique anhydre alcool éthylique	2 ans TA, AL	28 j TA	24 h TA, PE, PP PVC CI
Dakota (fournisseur)	30, 100, 150, 300 mg	huile de ricin polyoxyéthylénée acide citrique anhydre alcool éthylique	2 ans TA, AL	28 j TA	0,3 et 1,2 mg/mL G5% ou NaCl 0,9% 48 h TA PVC CI
Ebewe (RCP)	30, 100, 150, 300 mg	huile de ricin polyoxyéthylénée acide citrique anhydre alcool éthylique	3 ans TA, AL	28 j TA	G5% ou NaCl 0,9% 24 h TA PVC CI
Merck (fournisseur)	30, 100, 300 mg	huile de ricin polyoxyéthylénée acide citrique anhydre alcool éthylique	2 ans TA, AL	28 j TA	0,3 et 1,2 mg/mL G5% ou NaCl 0,9% 24 h TA PVC CI
Ratiopharm (RCP)	30, 100, 300 mg	huile de ricin polyoxyéthylénée alcool éthylique	2 ans TA	28 j TA	G5% ou NaCl 0,9% 27 h TA PVC, 4°C CI
Sandoz (RCP)	30, 100, 150, 300 mg	huile de ricin polyoxyéthylénée alcool éthylique	2 ans TA	Extempo	G5% ou NaCl 0,9% 96 h à 5°C et TA PVC CI
Teva (fournisseur)	30, 100, 300mg	huile de ricin polyoxyéthylénée acide citrique anhydre alcool éthylique	2 ans TA	28 j TA	G5% ou NaCl 0,9% 14 j 5°C et TA

III. Thérapies ciblées

Il s'agit de molécules utilisées contre des cibles spécifiquement exprimées dans les cellules tumorales. Les cibles actuelles sont les facteurs de croissance et leurs récepteurs, les éléments de transduction du signal ou l'angiogénèse.

Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont une thérapeutique récente des années 2000, il s'agit d'une famille hétérogène au niveau des indications thérapeutiques mais qui possède le même mode de fabrication et d'action. Les anticorps monoclonaux sont des Ig G obtenus par génie génétique, ayant la même spécification vis-à-vis d'un antigène spécifique et étant produits par un clone. Leur mécanisme d'action repose sur leur capacité à aller reconnaître spécifiquement une cible.

A. Trastuzumab Herceptin®

DCI	Trastuzumab
Nom déposé	Herceptin®
Laboratoires	Roche

1. Généralités

C'est un anticorps humanisé qui se lie au domaine extramembranaire du récepteur à l'Epidermal Growth Factor (HER pour Human Epidermal Growth Factor). Il induit après fixation des mécanismes de cytotoxicité anticorps-dépendante (ADCC) ; l'humanisation de cet anticorps permet de diminuer les mécanismes d'immunogénicité spécifique d'espèce.

Cet anticancéreux est indiqué dans le traitement des :

- Cancers du sein métastatiques avec surexpression tumorale de HER2 :
 - en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas,
 - en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé,
 - en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,

- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs non traitées précédemment par trastuzumab.
- Cancers du sein avec surexpression tumorale de HER2 en traitement adjuvant, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

Dans le cadre de PTT [3] Herceptin[®] est également indiqué dans les cancers du sein en situation métastatique, en association avec le paclitaxel hebdomadaire et dans les cancers du sein en situation métastatique en association avec la capécitabine.

La posologie est de 4 mg/kg de poids corporel lors du premier cycle, puis 2 mg/kg toutes les semaines jusqu'à progression de la maladie ou (hors AMM) 8 mg/kg au 1^{er} cycle suivi de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. Herceptin[®] s'administre en perfusion IV de 90 minutes lors de la première perfusion, puis en perfusions de 30 minutes en cas de bonne tolérance ; ne pas l'administrer en bolus.

Herceptin[®] est un flacon de lyophilisat pour usage parentéral dosé à 150 mg dont les excipients sont la L-histidine, le dihydrate tréhalose et le polysorbate 20.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

Il existe une **incompatibilité avec le glucose** qui entraîne l'agrégation de la protéine.

b) Conservation de la spécialité

Le flacon non ouvert se conserve entre 2 et 8°C pendant 4 ans [6]. Le fournisseur précise dans un courrier que la spécialité peut être conservée 1 mois à 40°C ou 3 jours à -70°C.

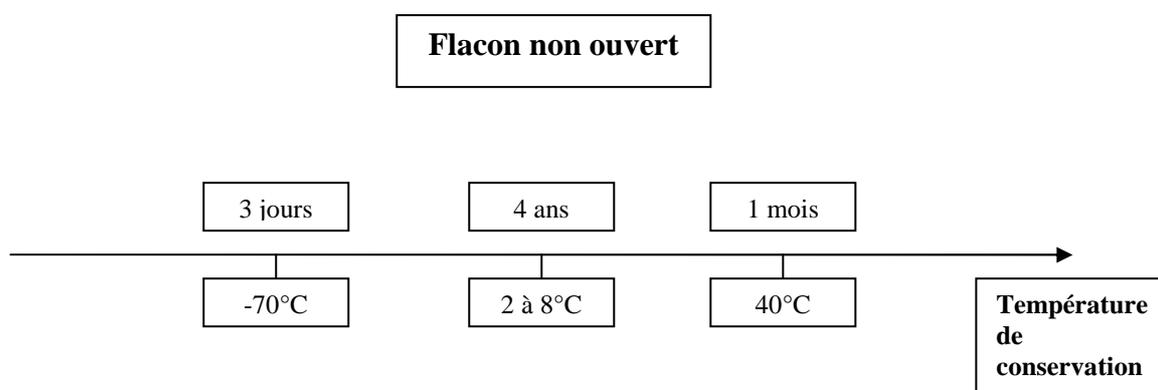


Figure 187 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Herceptin[®]

c) Conservation de la solution reconstituée

Le lyophilisat se reconstitue avec 7,2 mL d'EPPI, cette solution se conserve 48 heures entre 2 et 8°C et ne doit pas être congelée [6].

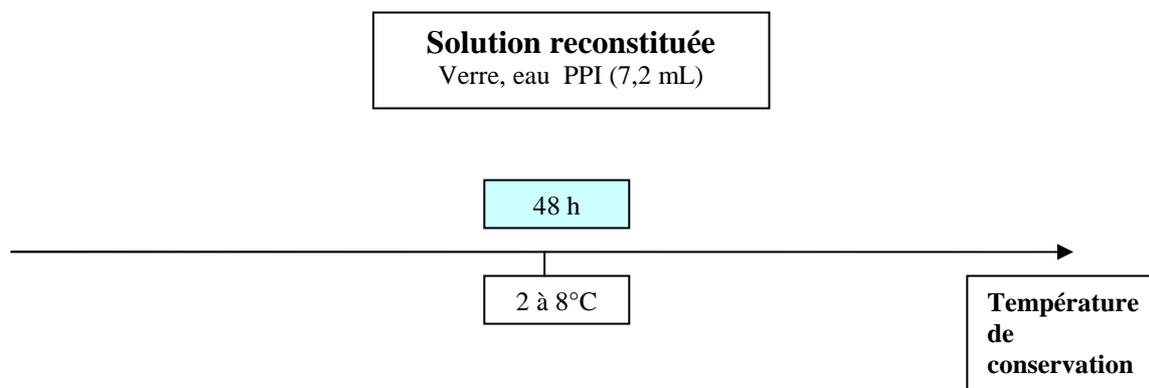


Figure 188 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Herceptin®

d) Conservation de la solution diluée

Avant administration, la solution reconstituée doit être diluée dans 250 mL de NaCl 0,9% dans des poches en polyéthylène ou chlorure de polyvinyle. La stabilité de la solution diluée dans ces conditions a été démontrée pendant 24 heures à une température inférieure à 30°C [6]. Les concentrations étudiées ne sont pas précisées par le fournisseur, on sait seulement que le volume préconisé pour la dilution est 250 mL.

Les dossiers du Cnhim [1] précisent que la solution diluée peut être conservée à température ambiante ou entre 2 et 8°C.

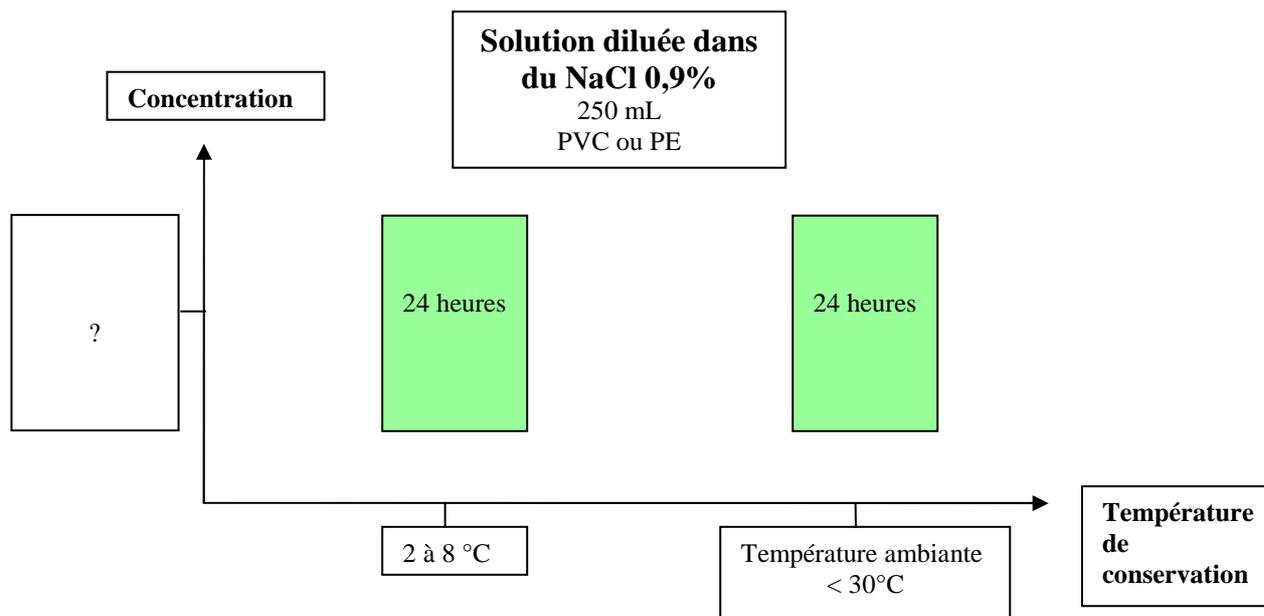


Figure 189 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Herceptin®

B. Alemtuzumab Mabcampath®

DCI	Alemtuzumab
Nom déposé	Mabcampath®
Laboratoires	Schering

1. Généralités

C'est un anticorps monoclonal anti IgG1 kappa chimérique humanisé spécifique d'une glycoprotéine située à la surface des lymphocytes B et T (CD 52).

Il est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez des patients antérieurement traités par des alkylants et qui n'ont pas manifesté de réponse, complète ou partielle, au phosphate de fludarabine, ou chez qui un traitement de ce type a produit une rémission de courte durée (moins de 6 mois).

Mabcampath® s'administre à doses croissantes au départ : 3 mg à J1 ; 10 mg au J2 ; 30 mg au J3 puis 30 mg/j 3 fois par semaine, un jour sur deux sur une période de 12 semaines au maximum. Si le traitement a été suspendu plus de 7 jours, le réintroduire à doses progressives comme une instauration de traitement. On utilise des perfusions IV de 2 heures, la voie sous cutanée est également possible.

Mabcampath® est une solution à diluer pour perfusion. La présentation commerciale est une solution prête à l'emploi d'une concentration de 30 mg/mL (ampoule de 1 mL). Les excipients sont l'édétate disodique, le polysorbate 80 et un tampon phosphate (chlorure de potassium, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, phosphate disodique, EPPI).

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Le Vidal recommande de conserver Mabcampath® au réfrigérateur à l'abri de la lumière pendant 3 ans, et de ne pas le congeler [6].

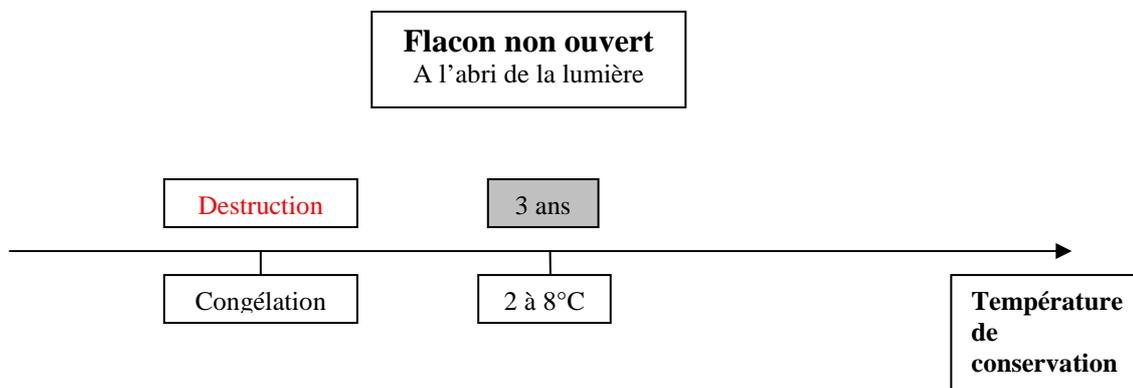


Figure 190 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Mabcampath®

b) Conservation de la solution diluée

La solution de Mabcampath[®] doit être diluée dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de G5%. La préparation est alors stable 8 heures à 15 ou 30°C et à l'abri de la lumière ou au réfrigérateur (toujours à l'abri de la lumière). La perfusion doit se faire à l'aide d'un filtre microporeux de 5 µm sans fibre et ne fixant pas les protéines de bas poids moléculaire. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution [6].

Les concentrations ne sont pas précisées, cependant on sait que les doses administrées varient entre 3 et 30 mg et sont diluées dans 100 mL. On peut donc espérer que les études du fournisseur ont été menées pour des zones de concentrations de la solution diluée comprises entre 0,3 et 0,03 mg/mL.

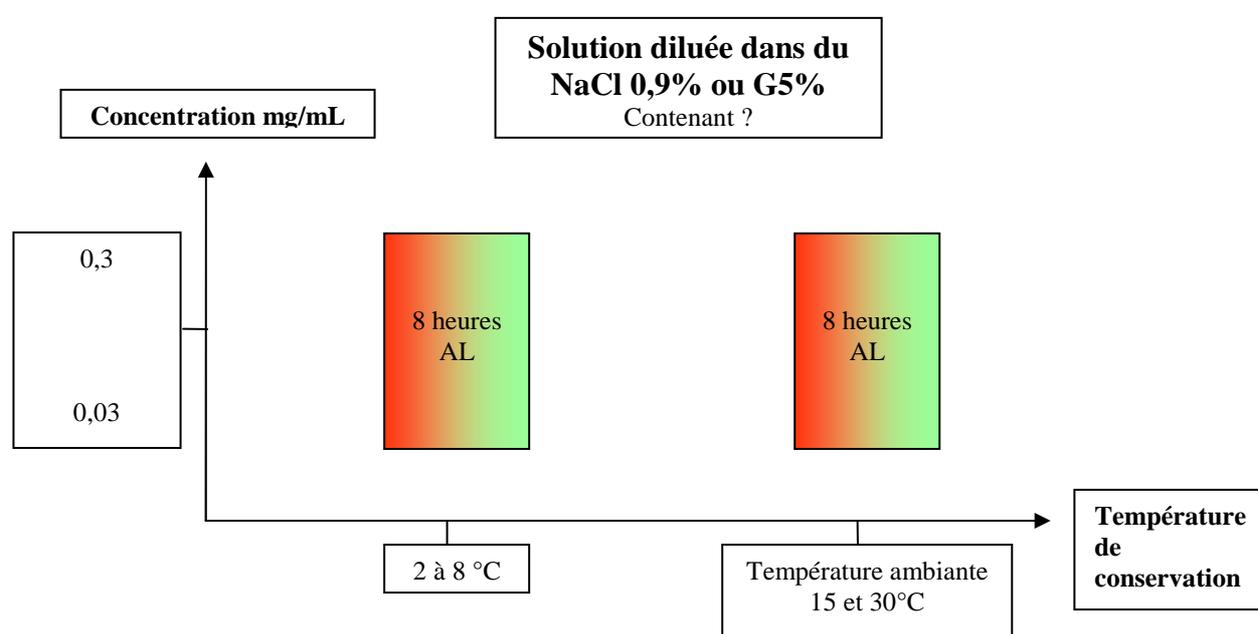


Figure 191 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Mabcampath[®]

C. **Rituximab Mabthera®**

DCI	Rituximab
Nom déposé	Mabthera®
Laboratoires	Roche

1. Généralités

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti CD 20. Le CD 20 est un antigène transmembranaire présent à la surface des lymphocytes B normaux et tumoraux. Selon l'AMM (RCP mise à jour du 14 mars 2008), Mabthera® est indiqué :

- en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités,
- en traitement d'entretien, chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera® ,
- en monothérapie, pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie,
- en association à une chimiothérapie « CHOP » pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Mabthera® est également indiqué dans le traitement d'une pathologie non cancéreuse, la polyarthrite rhumatoïde.

En cancérologie, il s'administre à la posologie de 375 mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines en monothérapie (phase d'induction) puis une fois tous les 3 mois pendant 2 ans maximum (phase d'entretien) ou une fois le premier jour du cycle lorsqu'il est en association à une chimiothérapie (cycle de 3 semaines).

La voie d'administration est la perfusion intraveineuse lente, ne jamais l'administrer en bolus ou IV flash ; pour la 1^{ère} perfusion débiter avec un débit de 50 mg/h puis en cas de bonne tolérance, augmenter toutes les 30 minutes de 50 mg/h jusqu'à un maximum de 400 mg/h ; pour les perfusions suivantes débiter avec un débit de 100 mg/h puis augmenter de la même façon jusqu'à 400 mg/h.

Mabthera® se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion concentrée à 10 mg/mL. Il existe des flacons de 10 et 50 mL. Les excipients sont le chlorure de sodium (9 mg/mL), le polysorbate 80 et le citrate de sodium 0,7 mg/mL ; le pH est égal à 6,5.

2. Stabilités

a) Compatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée avec les poches et tubulures en PVC ou PE [6].

b) Conservation de la spécialité

La spécialité se conserve entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière pendant 30 mois [6]. Cependant un courrier du fournisseur précise que la spécialité peut être conservée sans dégradation pendant 18 jours à 30°C ou 3 jours à -20°C.

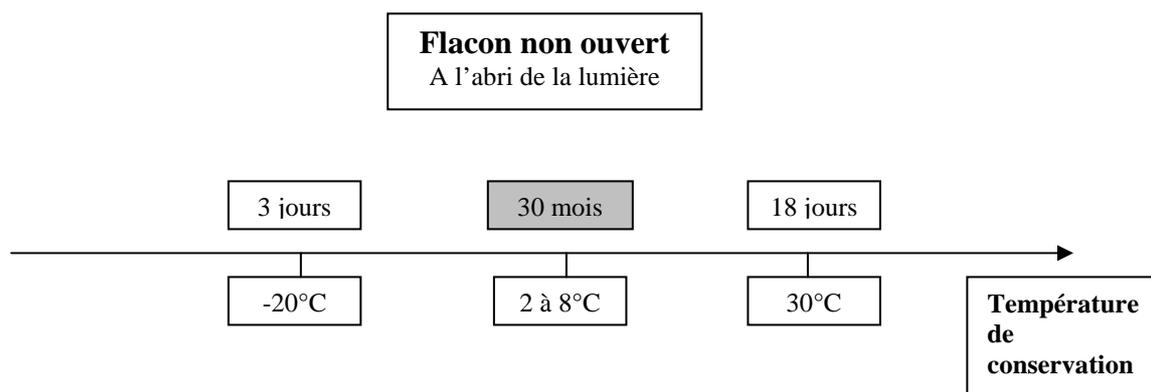


Figure 192 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Mabthera®

c) Conservation de la solution diluée

La solution doit être diluée dans du NaCl 0,9% ou du G5% à une concentration comprise entre 1 et 4 mg/mL. Dans ces conditions, la solution diluée est stable 24 heures au réfrigérateur puis 12 heures à température ambiante [6].

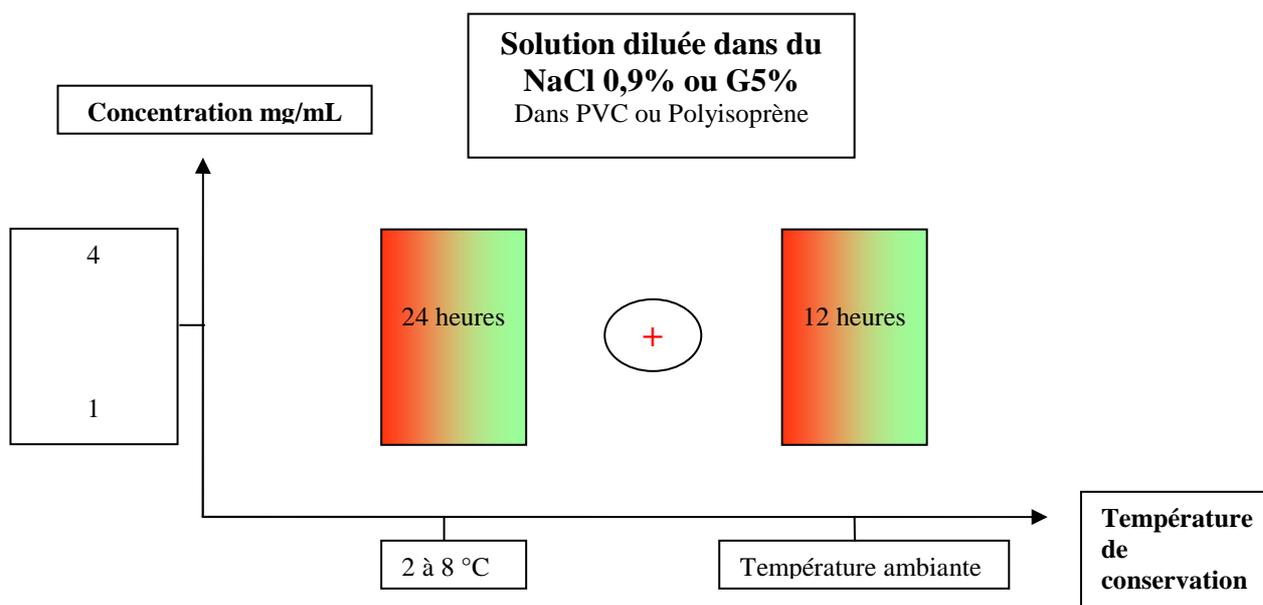


Figure 193 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Mabthera®

D. **Bevacizumab Avastin[®]**

DCI	Bevacizumab
Nom déposé	Avastin [®]
Laboratoires	Roche

1. Généralités

Le bevacizumab est un anticorps (IgG1) monoclonal humanisé qui se fixe spécifiquement au VEGF circulant et en inhibe l'activité biologique. De ce fait il diminue la fixation du VEGF sur ses récepteurs. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs inhibant ainsi la croissance tumorale. Avastin[®] est indiqué selon l'AMM :

- en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotecan,
- en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel,
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde,
- en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Selon les référentiels de bon usage de l'INCa [4] Avastin[®] peut également être utilisé dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire :

- en association avec un protocole associant 5-fluorouracile/acide folinique/oxaliplatine (FOLFOX) comme chimiothérapie de deuxième ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement.

Avastin[®] s'administre en perfusion intraveineuse à la posologie de 5 ; 7,5 ; 10 ou 15 mg/kg de poids corporel tous les 7, 14 ou 21 jours selon les indications et la posologie. La première dose doit être perfusée en 90 minutes, les suivantes en 60 minutes voire 30 minutes selon la tolérance.

Avastin[®] se présente sous forme d'une solution à diluer pour perfusion concentrée à 25 mg/mL, des flacons de 4 et 16 mL sont disponibles (soit 100 et 400 mg). Les excipients sont le dihydrate de tréhalose, le phosphate de sodium, le polysorbate 20 et l'EPPI. Avastin[®] est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvants

Avastin[®] ne **doit pas être dilué dans du glucose**, en effet un profil de dégradation concentration dépendant a été observé après dilution dans des solutions de G5% [6].

- Contenants

Aucune incompatibilité n'a été observée avec les poches de PVC ou polyoléfine.

b) Conservation de la spécialité

La spécialité se conserve 2 ans entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière ; le Vidal préconise de ne pas la congeler [6]. Le fournisseur n'a pas de données complémentaires à transmettre au sujet des durées de stabilité. Cependant en cas de rupture de la chaîne du froid lors de la conservation des flacons non ouverts, il est possible de contacter le laboratoire afin de connaître la conduite à tenir. Les réponses sont données au cas par cas.

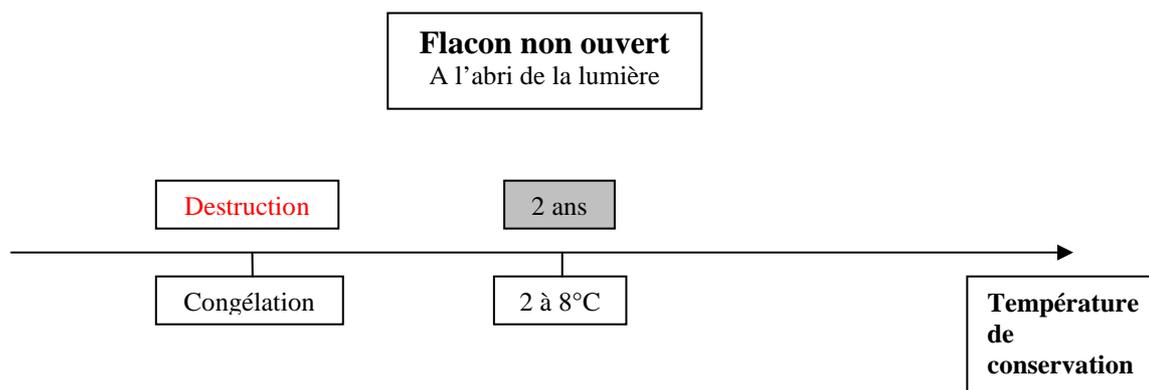


Figure 194 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Avastin[®]

c) Conservation de la solution mère

L'équipe de Bakri [12] a étudié la stabilité d'Avastin[®] après réfrigération et congélation. La stabilité est évaluée par l'activité anti VEGF d'Avastin[®]. Avastin[®] est prélevé à l'aide de seringues tuberculiques. On étudie la stabilité du bevacizumab dans ces seringues ainsi que dans les flacons entamés conservés au réfrigérateur pendant 6 mois. Une seringue et un flacon sont congelés à -10°C. La concentration décroît progressivement au cours du temps dans les seringues et les flacons entamés conservés à 4°C et -10°C (-9,6% dans le flacon entamé après 3 mois à 4°C ; -12,0% après 6 mois à -10°C). Les auteurs supposent qu'Avastin[®] est conditionné sous azote afin de maintenir une atmosphère inerte prévenant toute dégradation, ce qui pourrait expliquer la diminution des concentrations dans les flacons entamés. Cependant la diminution des concentrations étant inférieure à 10%, on

peut conclure à la stabilité du bevacizumab dans un flacon entamé pendant 3 mois entre 2 et 8°C.

Cependant certains auteurs pensent que les techniques pour étudier la stabilité du bevacizumab n'étaient pas adaptées au cours de cette étude [9]. Cette donnée reste donc à considérer avec prudence tant qu'elle n'a pas été confirmée.

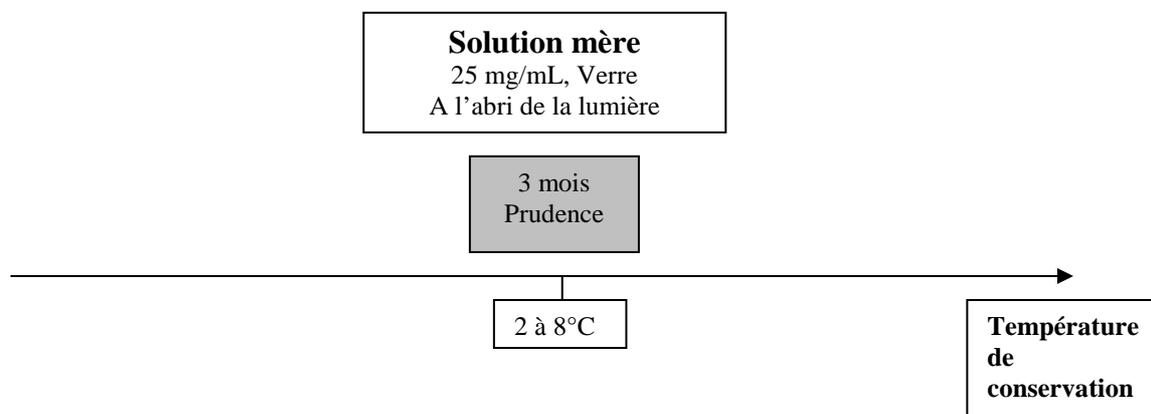


Figure 195 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère d'Avastin®

d) Conservation de la solution diluée

Avastin® doit être dilué dans des poches de NaCl 0,9% de manière à respecter une concentration finale en bevacizumab comprise entre 1,4 et 16,5 mg/mL.

La stabilité après dilution a été démontrée pendant 48 heures entre 2 et 30°C dans une solution de NaCl 0,9% (poche de 100 mL). Il est cependant recommandé de conserver les poches au réfrigérateur après dilution [6].

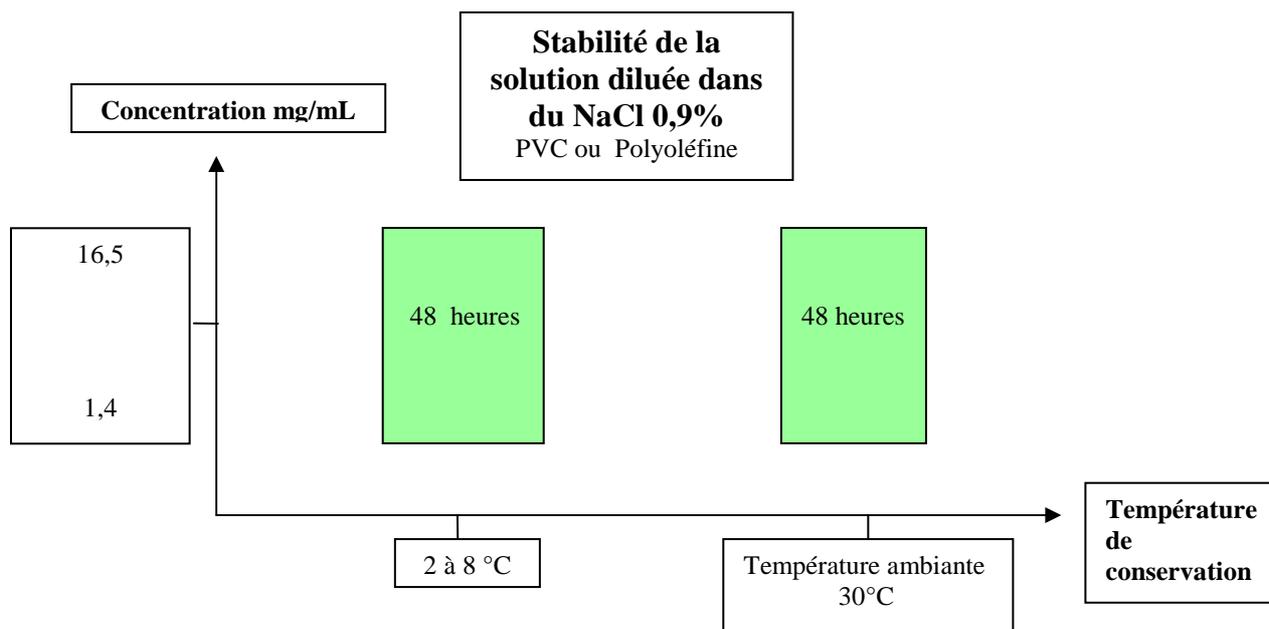


Figure 196 : Synthèse des données de stabilités des solutions diluées d'Avastin®

E. **Cetuximab Erbitux®**

DCI	Cetuximab
Nom déposé	Erbitux®
Laboratoires	Merck Liphà Santé

1. Généralités

Le cetuximab est un anticorps IgG1 monoclonal chimérique humain/murin qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur de l'EGF. Il inhibe de façon compétitive la fixation de l'EGF sur son récepteur, bloquant ainsi les phosphorylations des kinases, résultant en une inhibition de la transmission des signaux cellulaires, de la multiplication cellulaire et une induction de l'apoptose. Dans le cadre de l'AMM, Erbitux® est indiqué :

- en association avec l'irinotecan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association avec la radiothérapie, dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou.

Selon les référentiels de bon usage de l'INCa [4] Erbitux® peut également être utilisé dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire :

- en association avec l'irinotecan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique quelle que soit l'expression d'EGFR, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan.

La posologie est de 400 mg/m² en dose de charge la première semaine puis 250 mg/m² toutes les semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le mode d'administration est la perfusion intraveineuse avec un débit maximum de 5 mL/min, soit 2 heures pour la dose de 400 mg/m² et 1 heure pour la dose de 250 mg/m².

Erbitux® est une solution stérile pour perfusion intraveineuse dosée à 5 mg/mL, il existe des flacons de 20 et 100 mL. Les excipients sont le chlorure de sodium, la glycine, le polysorbate 80, l'acide citrique monohydraté, l'hydroxyde de sodium et l'EPPI.

2. Stabilités

D'après le Dossier scientifique de Décembre 2007 fourni par le fournisseur au sujet de la **nouvelle présentation** à 5 mg/mL qui a obtenu l'AMM le 27 février 2007.

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Le flacon non ouvert se conserve 24 mois entre 2 et 8°C, il ne doit pas être congelé. Dans le cas d'une rupture de la chaîne du froid, des essais complémentaires ont montré que des flacons non ouverts d'Erbix[®] peuvent être conservés à 25°C jusqu'à une durée cumulée de 3 mois. Si les flacons sont remis entre 2 et 8°C avant la fin de cette période de 3 mois, ces derniers restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le conditionnement.

- Lumière

Le produit est **photostable**, il n'est pas nécessaire de le protéger de la lumière et non sensible à l'humidité.

- Compatibilités

Erbix[®] est compatible avec les poches en PE ou PVC, avec les kits de perfusion en PE, en polyuréthane, en EVA, en thermoplastique polyoléfine ou en PVC.

b) Conservation de la spécialité

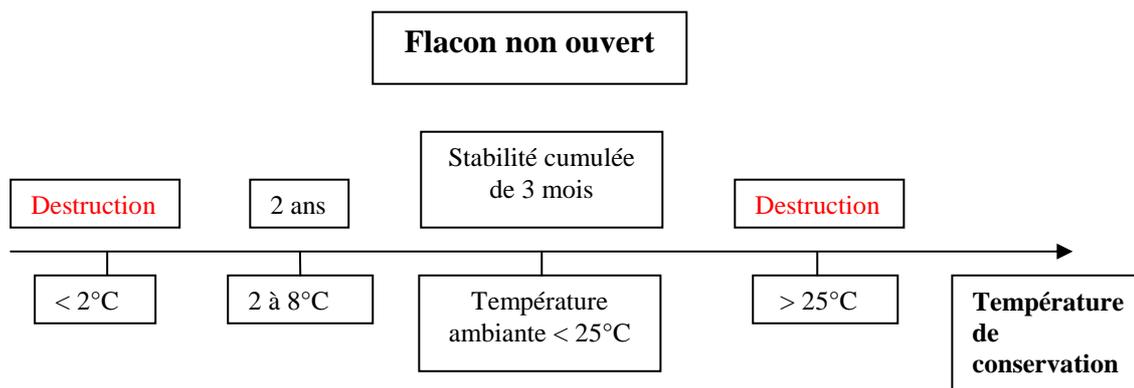


Figure 197 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Erbix[®]

c) Conservation de la solution mère

Les stabilités chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures à 25°C pour le produit pur. Ainsi le flacon entamé peut être conservé jusqu'à 48 heures à 25°C, cependant le fournisseur recommande de conserver le flacon au réfrigérateur.

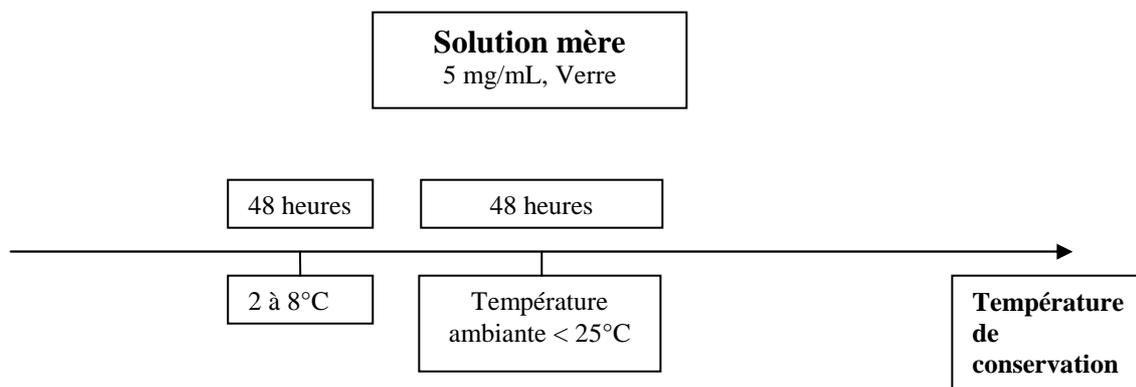


Figure 198 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère d'Erbitux®

d) Conservation de la solution diluée

Erbitux® est dilué dans une poche de NaCl 0,9% où l'on a préalablement retiré le volume de NaCl correspondant à celui d'Erbitux® que l'on ajoute. Le fournisseur conseille de ne pas filtrer la solution.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures à 25°C pour le produit dilué jusqu'à 0,45 mg/mL dans du NaCl 0,9% ; il est recommandé de conserver les préparations au réfrigérateur.

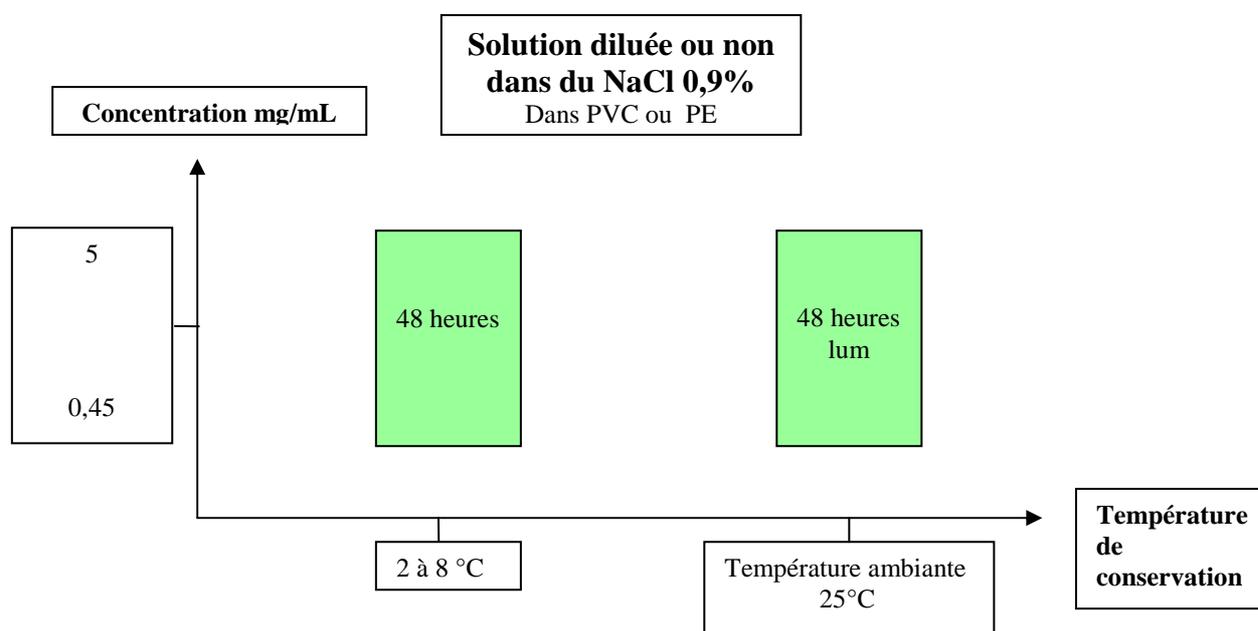


Figure 199 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Erbitux®

F. **Panitumumab Vectibix®**

DCI	Panitumumab
Nom déposé	Vectibix®
Laboratoires	Amgen

1. Généralités

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. L'EGFR favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, il est exprimé sur un grand nombre de cellules tumorales.

Vectibix® est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique du côlon ou du rectum en monothérapie chez les patients dont les cellules tumorales comportent une protéine de surface (EGFR) qui contient un gène "KRAS" non muté ; le panitumumab n'a pas d'action sur les cellules tumorales qui contiennent le gène KRAS muté. Le gène KRAS est un gène qui, lorsqu'il a muté dans les cellules tumorales, stimule la croissance des tumeurs. Vectibix® est utilisé après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.

La posologie est de 6 mg/kg de poids corporel, administrés par voie IV en perfusion de 60 minutes à travers un filtre de 0,22 µm, une fois toutes les 2 semaines. Cet anticorps monoclonal a la particularité de ne pas nécessiter de dose de charge lors de la première injection.

Vectibix® est une solution à diluer pour perfusion dosée à 20 mg/mL, chaque flacon contient 5 mL de solution soit 100 mg de principe actif. Les excipients sont le chlorure de sodium, le trihydrate d'acétate de sodium, l'acide acétique glacial et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 2 ans au réfrigérateur, dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière ; il est recommandé de ne pas les congeler (Données du fournisseur).

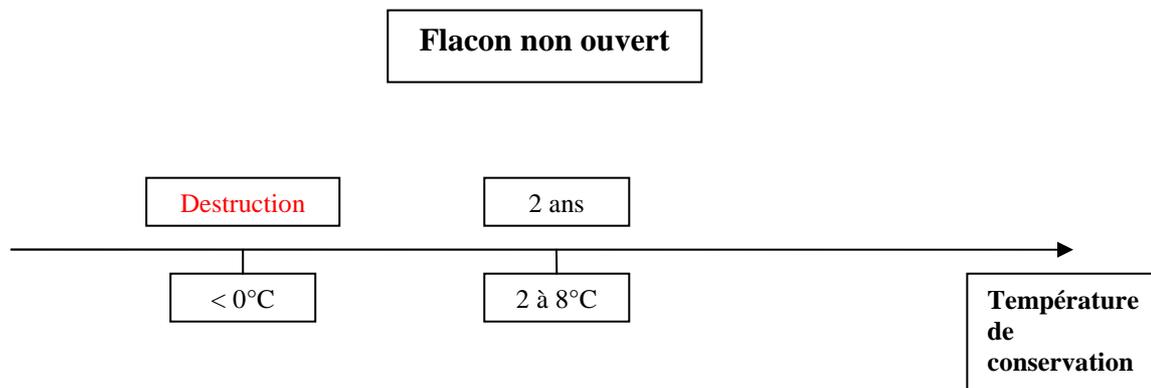


Figure 200 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Vectibix®

b) Conservation de la solution mère

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été établie pour 24 heures à 25°C (données du fournisseur).

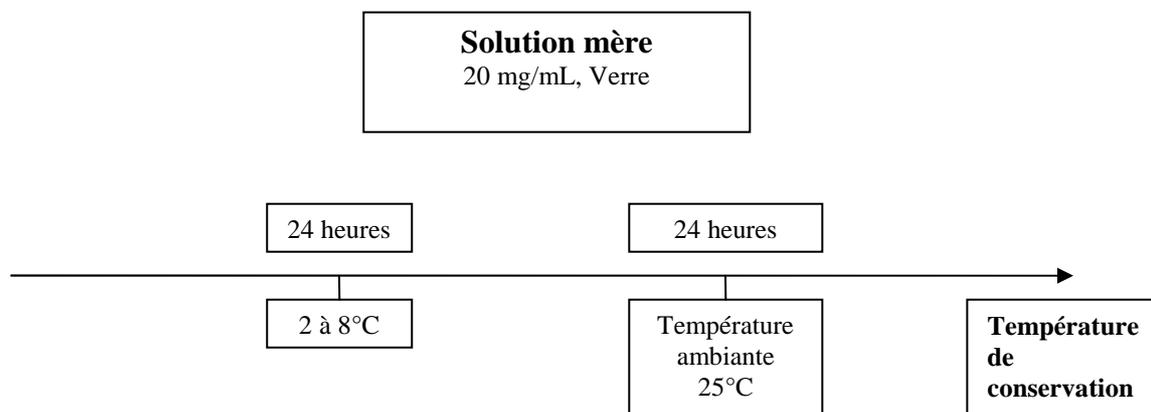


Figure 201 : Synthèse des données de stabilité de la solution mère de Vectibix®

c) Conservation de la solution diluée

Vectibix® sera dilué avant administration dans du NaCl 0,9% (contenant en PVC ou POF) ; la concentration finale ne devra pas dépasser 10 mg/mL. En conséquence, les doses supérieures à 1 000 mg seront diluées dans un volume de 150 mL (données du fournisseur).

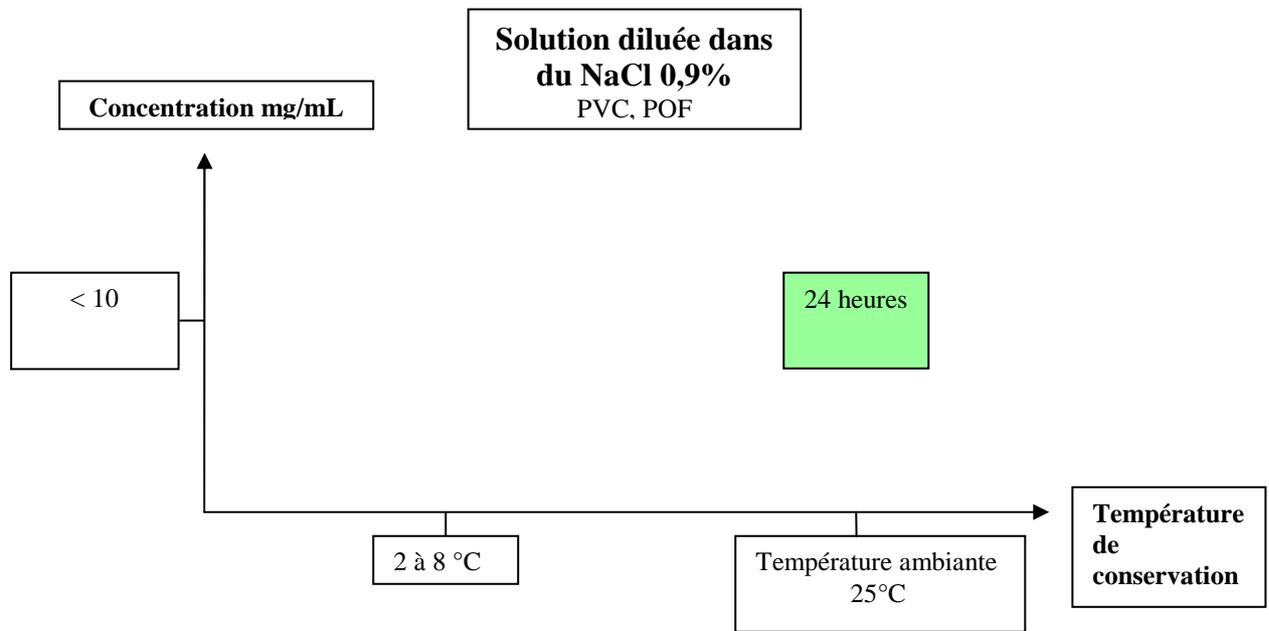


Figure 202 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Vectibix®

G. Gemtuzumab ozogamicine Mylotarg®

DCI	Gemtuzumab ozogamicine
Nom déposé	Mylotarg®
Laboratoires	Wyeth Lederle

1. Généralités

Le gemtuzumab ozogamicine est composé du calicheamicin antibiotique antitumoral conjugué avec un anticorps anti-CD33 monoclonal humanisé. Il est disponible sous ATU nominative. Ce médicament est un médicament orphelin de deuxième intention, utilisé dans le traitement des patients de plus de 60 ans avec CD33 positif atteint de leucémie aiguë myéloïde en cas de rechute et qui ne sont pas candidat à un traitement par chimiothérapie conventionnelle. La posologie recommandée est de 9 mg/m² en perfusion IV de 2 heures ; le schéma classique comporte 2 doses à 14 jours d'intervalle.

Mylotarg® se présente sous forme d'une poudre pour solution pour perfusion, chaque flacon contient 5 mg du principe actif.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Lumière

Les flacons, solutions reconstituées et diluées doivent être protégées de la lumière, le fournisseur recommande de préparer la solution avec le moins de lumière possible.

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière.

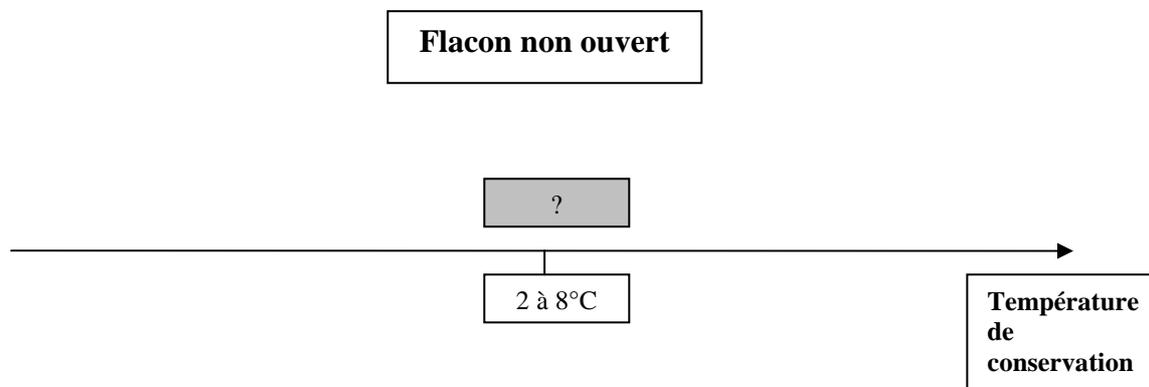


Figure 203 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Mylotarg®

c) **Conservation de la solution reconstituée**

Aucune donnée n'est précisée.

d) **Conservation de la solution diluée**

Une seule donnée est disponible, dans Stabilis [123], sur la solution diluée dans du NaCl 0,9% à 0,02 mg/mL, elle peut être conservée à l'abri de la lumière à 4°C pendant 8 heures.

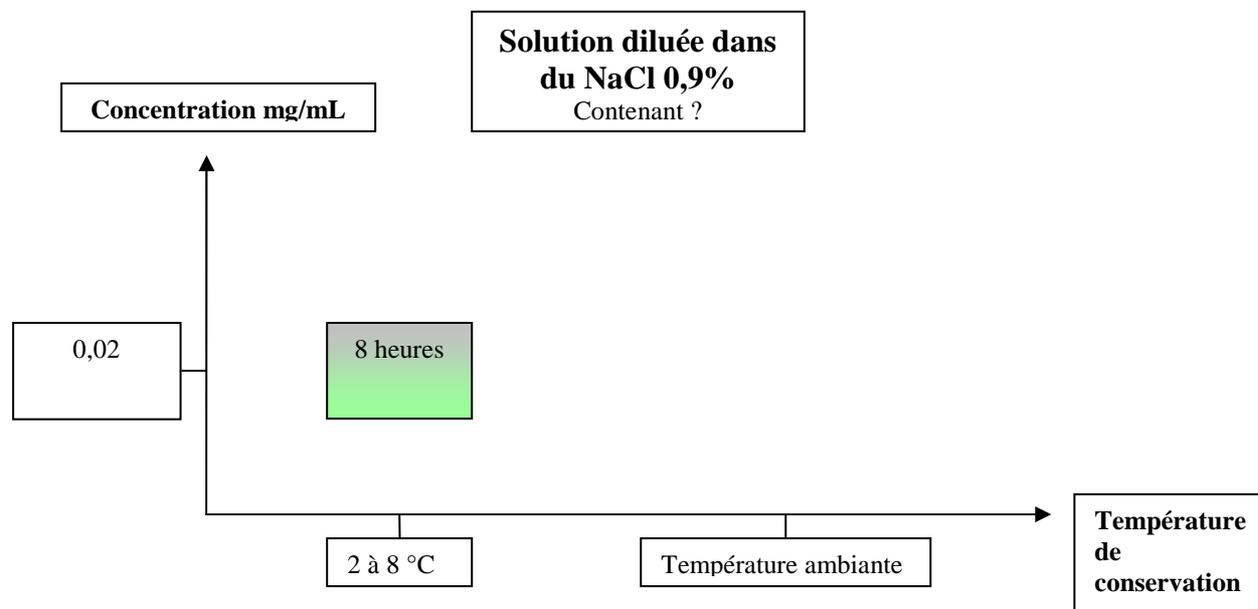


Figure 204 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Mylotarg®

H. **Ibritumomab Tiuxetan Zevalin®**

DCI	Ibritumomab tiuxetan
Nom déposé	Zevalin®
Laboratoires	Schering

1. Généralités

L'ibritumomab tiuxetan est un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène CD 20, situé à la surface des lymphocytes B. Ce médicament est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B CD 20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après le traitement par rituximab.

La posologie est comprise entre 11 et 15 MBq/kg de poids corporel, la solution est administrée par perfusion intraveineuse lente.

Zevalin® est une trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion.

Le premier flacon (2mL) contient 3,2 mg d'ibritumomab tiuxetan, les excipients sont le chlorure de sodium et l'EPPI.

Le deuxième flacon (2 mL) contient de l'acétate de sodium et de l'EPPI.

La solution tampon (10 mL) contient de l'albumine humaine, du chlorure de sodium, du phosphate disodique dodecahydraté, de l'hydroxyde de sodium, du phosphate monopotassique, du chlorure de potassium, de l'acide diéthylènetriaminopentacétique, de l'acide chlorhydrique dilué et de l'EPPI.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 3 ans au réfrigérateur à l'abri de la lumière ; il est recommandé de ne pas les congeler [6].

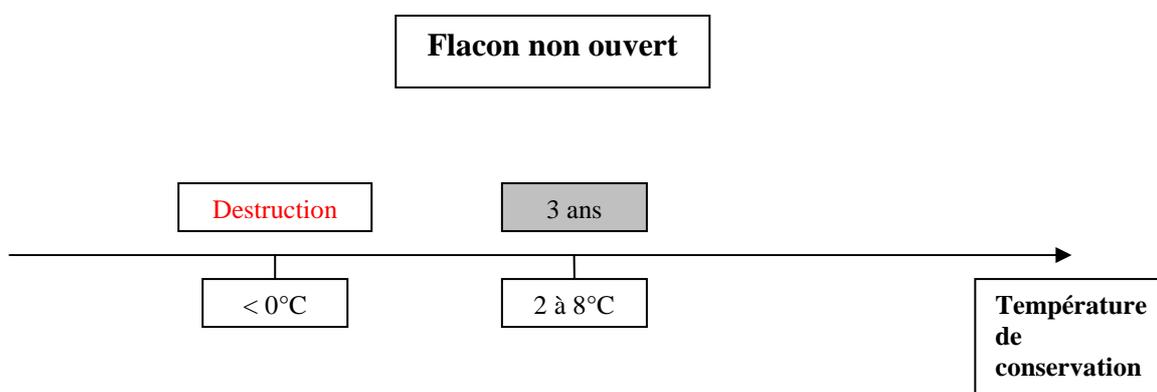


Figure 205 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Zevalin®

b) Conservation de la solution radiomarquée

Après le radiomarquage, la formulation finale contient 2,08 mg d'ibritumomab tiuxetan dans un volume de 10 mL. La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 8 heures au réfrigérateur [6].

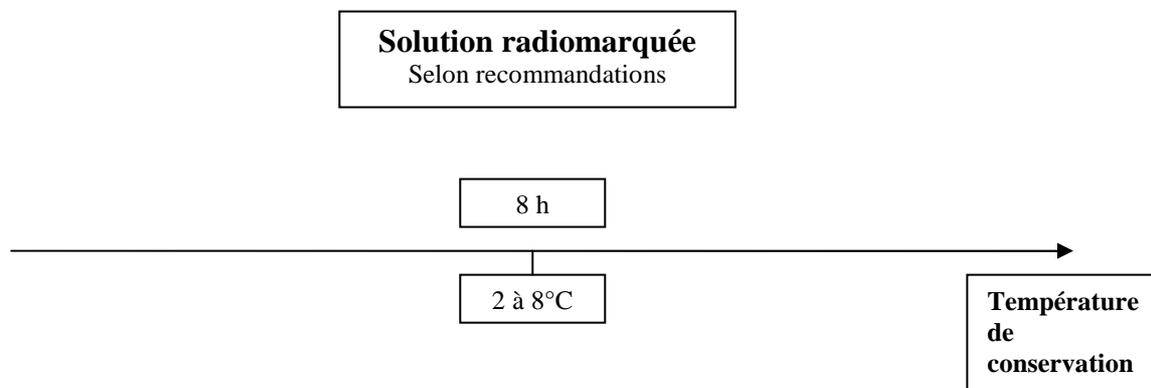


Figure 206 : Synthèse des données de stabilité des solutions radiomarquées de Zevalin®

IV. Divers

Inhibiteurs du proteasome

A. Bortezomib Velcade®

DCI	Bortezomib
Nom déposé	Velcade®
Laboratoires	Janssen Cilag

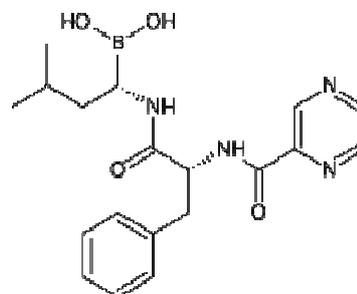


Figure 207 : Formule développée du bortezomib

1. Généralités

Le bortezomib est un inhibiteur sélectif et réversible de la sous unité 26S du protéasome, complexe de protéases multicatalytiques qui dégradent les protéines en peptides de petite taille quand la protéine est liée à l'ubiquitine. Le protéasome permet de réguler la concentration intracellulaire de certaines protéines cytosoliques. Son inhibition protège les protéines de la protéolyse modifiant l'homéostasie cellulaire pouvant entraîner la mort de la cellule. L'inhibition du protéasome est dose dépendante ; l'efficacité dans le myélome multiple est indépendante du sous type d'immunoglobuline sécrétée. Velcade® est indiqué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement et en situation de progression.

Le bortezomib est administré par voie intraveineuse directe en bolus à la posologie de 1,3 mg/m² 2 fois par semaine pendant 2 semaines (J1, J4, J8, J11) suivi par 10 jours d'arrêt. 8 cycles de 3 semaines sont prescrits. Un intervalle de 72 heures au minimum entre 2 injections doit être respecté.

Velcade® est un lyophilisat pour usage parentéral dosé à 3,5 mg dont l'excipient est le mannitol.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

Le bortezomib est légèrement sensible à la lumière et il s'oxyde facilement c'est pourquoi Velcade® est conditionné sous azote [7].

b) Conservation de la spécialité

Le flacon se conserve à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 2 ans [6]. Cependant le fournisseur précise qu'une conservation accidentelle pendant 24 heures au réfrigérateur est tolérée.

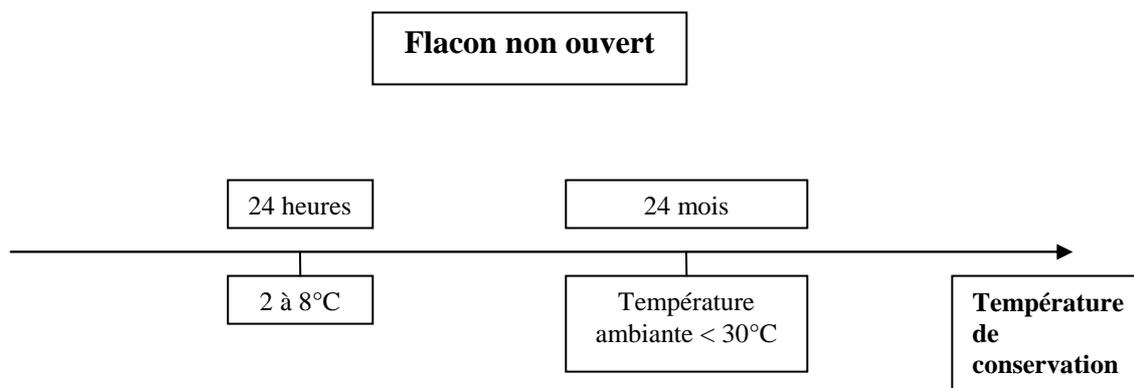


Figure 208 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Velcade®

c) Conservation de la solution reconstituée

Le lyophilisat est reconstitué avec 3,5 mL de NaCl 0,9% afin d'obtenir une solution à 1 mg/mL. Cette solution peut se conserver 8 heures dans le flacon ou 8 heures lorsqu'elle est transférée dans une seringue à 25°C et exposée à la lumière. Velcade® s'administre par voie intraveineuse en bolus et n'est pas dilué avant administration [6].

Stabilis [123] et Hecq [64] s'appuient sur l'article d'André [7] qui étudie la stabilité de la solution de bortezomib dans les flacons d'origine et des seringues. Velcade® est reconstitué selon les recommandations du fournisseur (3,5 mL de NaCl 0,9%), des seringues et flacons contenant 1 mL de la solution sont conservés à différentes températures et étudiés pendant 23 jours. Les concentrations sont déterminées par une méthode HPLC et la stabilité est définie pour des concentrations comprises entre 95 et 100% de la concentration initiale. L'aspect de la solution et son pH ont été mesurés. Les produits de dégradation ont été analysés après décomposition accélérée du bortezomib (par la chaleur, la lumière et le peroxyde d'hydrogène). La stabilité est démontrée pendant 3 jours à 22°C à la lumière ambiante et 5 jours à 5°C à l'abri de la lumière pour les solutions conservées dans les seringues ainsi que 5 jours à 5°C à l'abri de la lumière pour les solutions conservées dans les flacons d'origine.

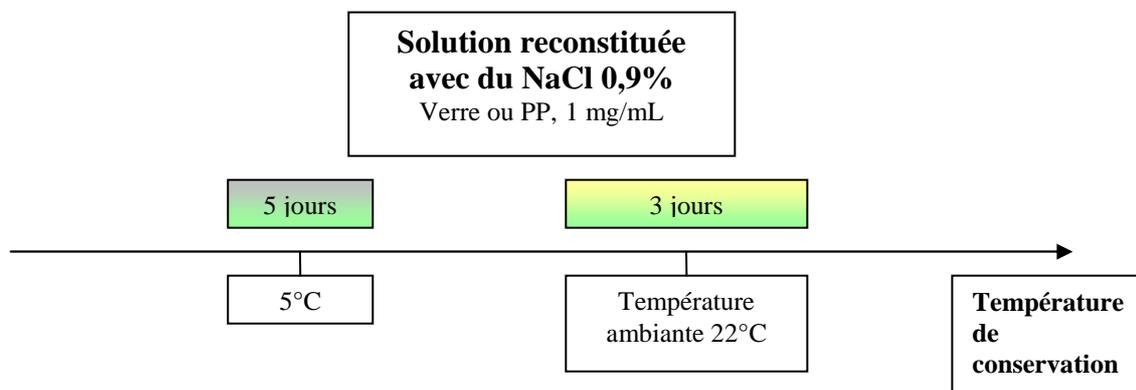


Figure 209 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Velcade®

Autres

B. Denileukin diftitox Ontak®

DCI	Denileukin diftitox
Nom déposé	Ontak®
Laboratoires	Ligand Pharmaceutical

1. Généralités

La dénileukin diftitox est une cytotoxine recombinante composée de la fusion de l'interleuline 2 et de la toxine diphtérique. Elle présente des propriétés anti CD25. Ce médicament est disponible sous ATU nominative.

Elle est indiquée dans les lymphomes cutanés T réfractaires à la chimiothérapie et chez les patients exprimant le récepteur CD25-interleukine 2. La posologie est comprise entre 9 et 18 µg/kg par administration pendant 5 jours toutes les 3 semaines en perfusion IV de 15 minutes.

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion dosée à 300 µg/2 mL, les excipients sont l'acide citrique, l'EDTA, le polysorbate 20 et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Le flacon se conserve au congélateur (au minimum -10°C), et doit être remis à température ambiante avant de le préparer. Le flacon peut être conservé au réfrigérateur pendant 24 heures et 2 heures à température ambiante. Il est recommandé de ne pas chauffer le flacon et de ne pas le recongeler [6].

- Contenant

Le Vidal préconise de préparer ce médicament dans des seringues ou poches en plastique, et de ne pas utiliser de verre car il existe un risque d'adsorption [6].

b) Conservation de la spécialité

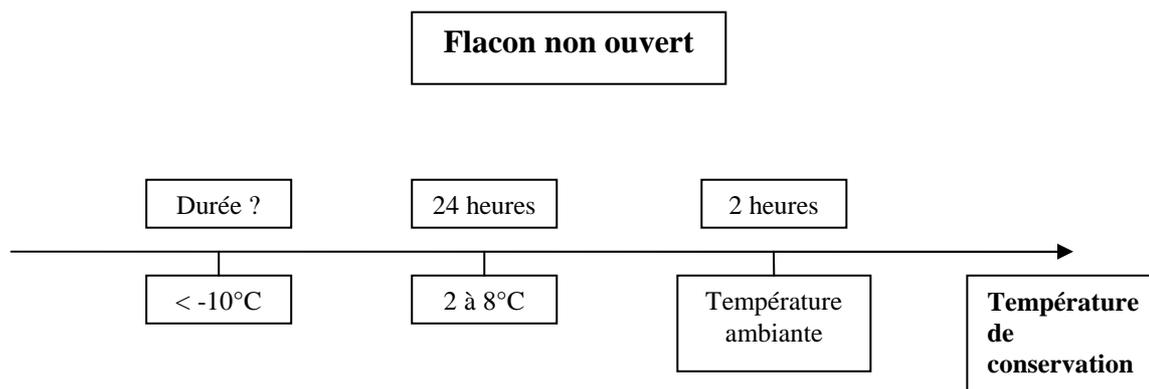


Figure 210 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Ontak®

c) Conservation de la solution diluée

Le médicament peut être injecté dans une poche vide avant l'administration ou être dilué dans du NaCl 0,9% en respectant une concentration d'au moins 15 µg/mL. Il est préconisé de ne pas conserver la préparation plus de 6 heures avant administration [6].

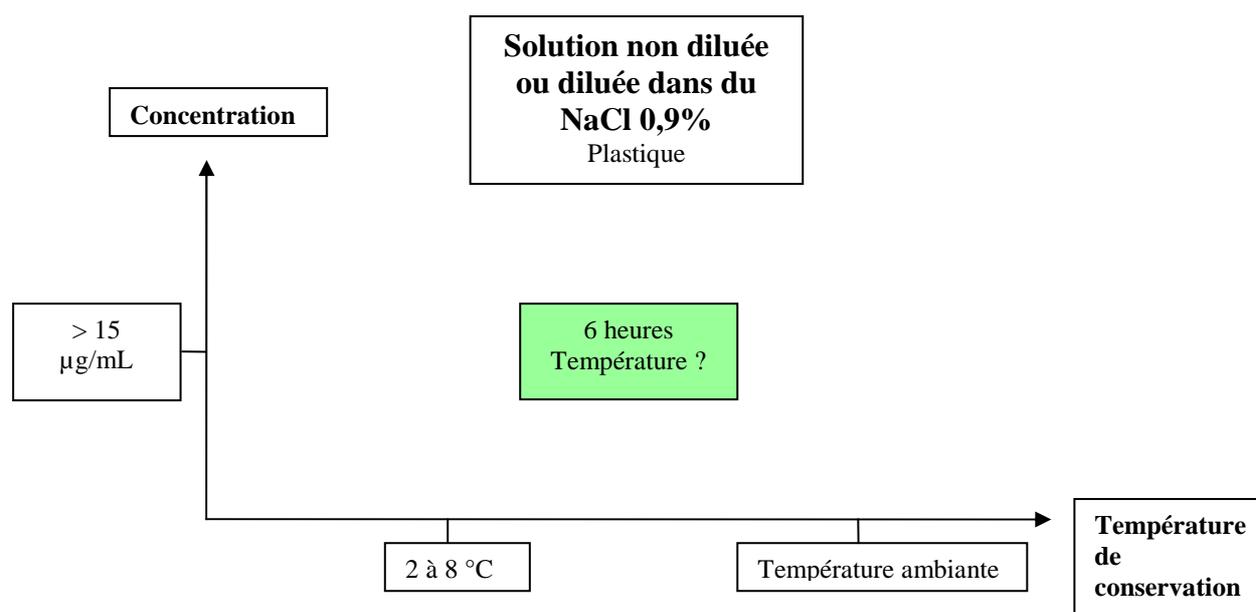


Figure 211 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Ontak®

C. Porfimère sodique Photofrin® Photobarr®

DCI	Porfimère sodique
Nom déposé	Photofrin® et Photobarr®
Laboratoires	Axcan Pharma

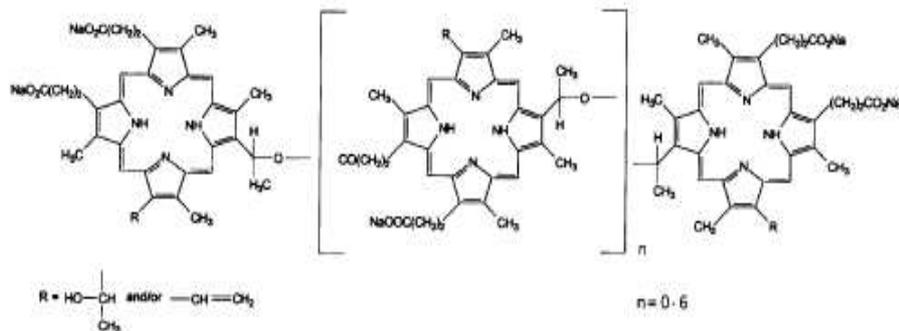


Figure 212 : Formule développée du porfimère sodique

1. Généralités

Le porfimère sodique est un mélange d'oligomères formés par des liaisons éther et ester d'un maximum de 8 unités de porphyrine. Le porfimère sodique est un agent photosensibilisant utilisé dans la thérapie photodynamique. Les actions cytotoxiques de ces médicaments dépendent de la lumière et de l'oxygène. La thérapie photodynamique avec ces médicaments comprend deux étapes. La première étape est l'injection intraveineuse du médicament. L'illumination de la zone cible avec une lumière laser d'une longueur d'onde de 630 nm constitue la deuxième étape du traitement. Les lésions cellulaires provoquées par ce médicament résultent de la propagation des réactions des radicaux libres.

Photofrin® est indiqué dans le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur et dans le traitement des rechutes des cancers de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur.

Photobarr® a un statut de médicament orphelin dans le traitement de la dysplasie de haut grade dans l'œsophage de Barrett. L'indication est donc l'ablation de la dysplasie de haut grade chez les patients présentant un endobrachyoesophage ou œsophage de Barrett associé.

Les deux spécialités s'utilisent à la posologie de 2 mg/kg de poids corporel administrés en injection intraveineuse lente.

Photofrin® et Photobarr® sont des poudres pour solution injectable dosées à 15 et 75 mg, les excipients sont l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Lumière

Les flacons et solutions reconstituées doivent être protégés de la lumière [6].

- Solvant

Il est recommandé de ne **pas utiliser de NaCl 0,9% lors de la reconstitution** [6].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons des deux spécialités se conservent 3 ans à température ambiante inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière [6].

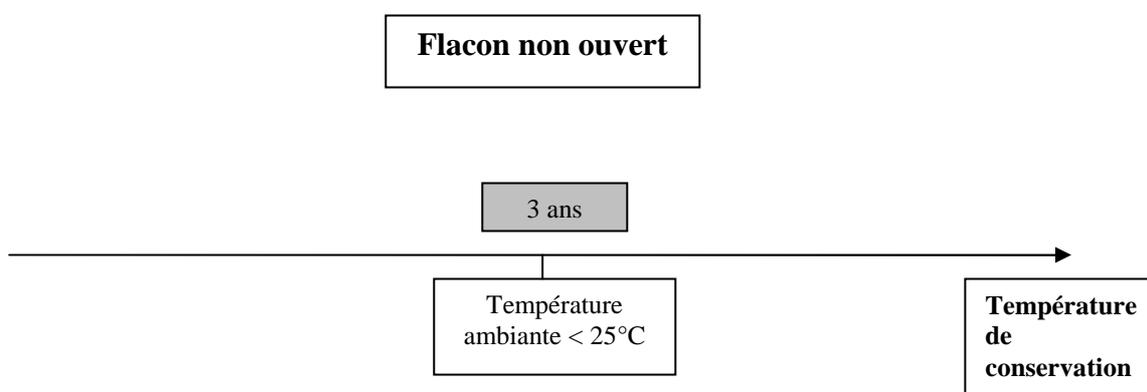


Figure 213 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Photobarr® et Photofrin®

c) Conservation de la solution reconstituée

Les deux spécialités se reconstituent de la même façon. Après reconstitution avec du G5%, la concentration est de 2,5 mg/mL, le flacon de 15 mg se reconstitue avec un volume de 6,6 mL, celui de 75 mg avec 31,8 mL. La solution est administrée sans dilution préalable. La solution de Photobarr® est à utiliser dans les 3 heures à l'abri de la lumière à 23°C. La stabilité de la solution de Photofrin® a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C [6].

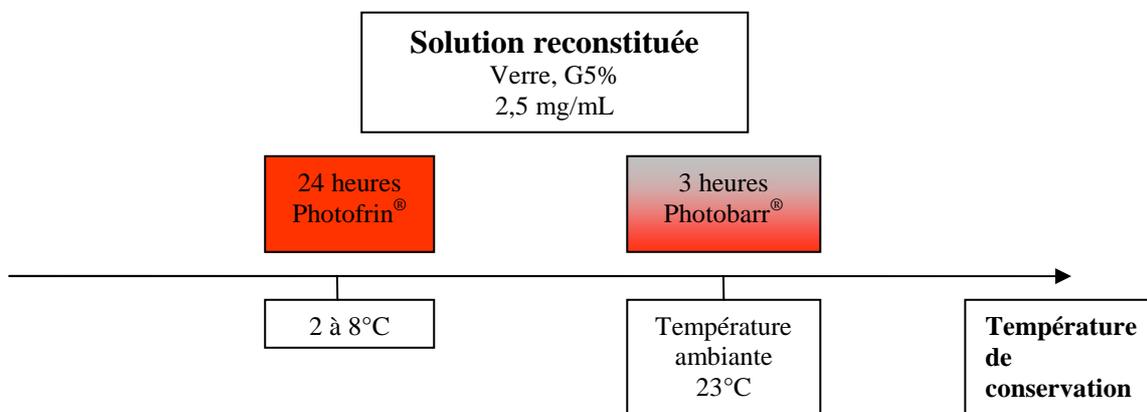


Figure 214 : Synthèse des données de stabilité des solutions reconstituées de Photobarr® et Photofrin®

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 2 ans dans leur emballage extérieur entre 2 et 8°C, ne pas les congeler [6].

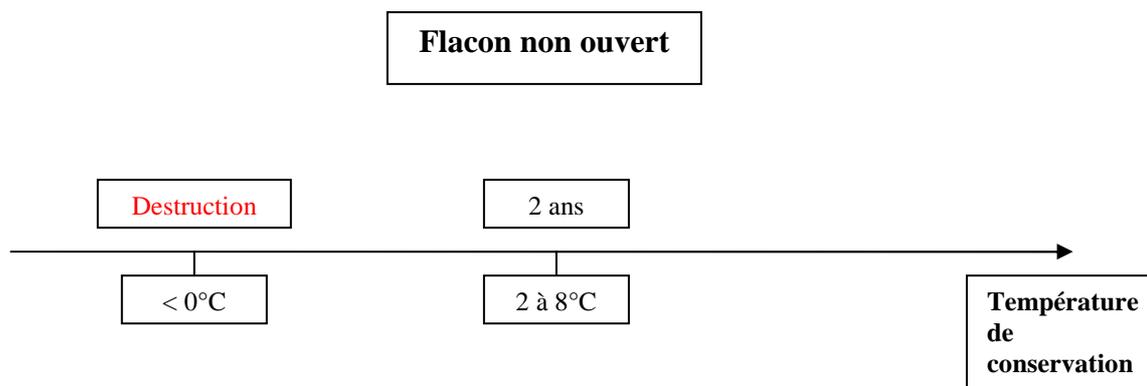


Figure 216 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Torisel®

c) Conservation de la solution reconstituée

1,8 mL du diluant fourni doit être injecté dans le flacon de solution à diluer, on obtient 3 mL de solution à 10 mg/mL de temsirolimus. Cette solution peut être conservée au maximum 24 heures à une température inférieure à 25°C à l'abri de la lumière [6].

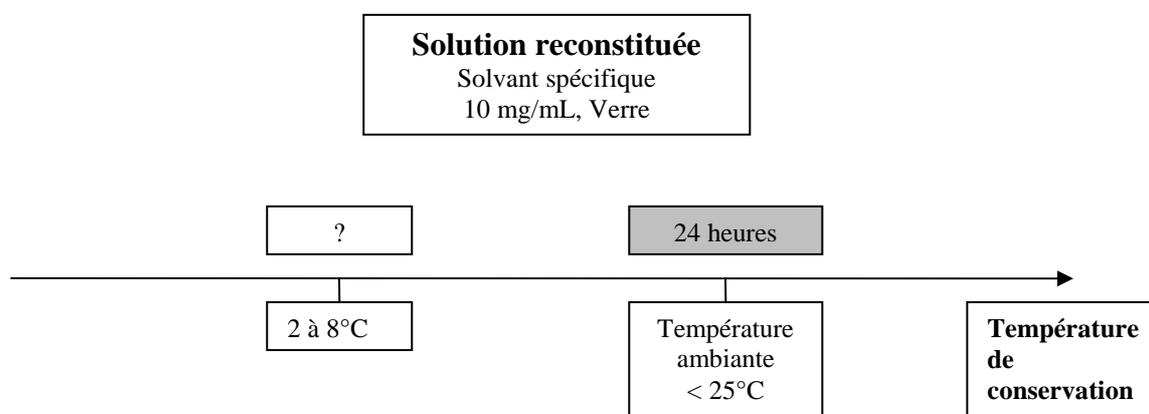


Figure 217 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Torisel®

d) Conservation de la solution diluée

La quantité nécessaire du mélange obtenu doit être injectée dans une poche de 250 mL de NaCl 0,9%. La solution finale est stable 6 heures à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière. Il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne avec un diamètre de pores de 5 µm ou inférieur.

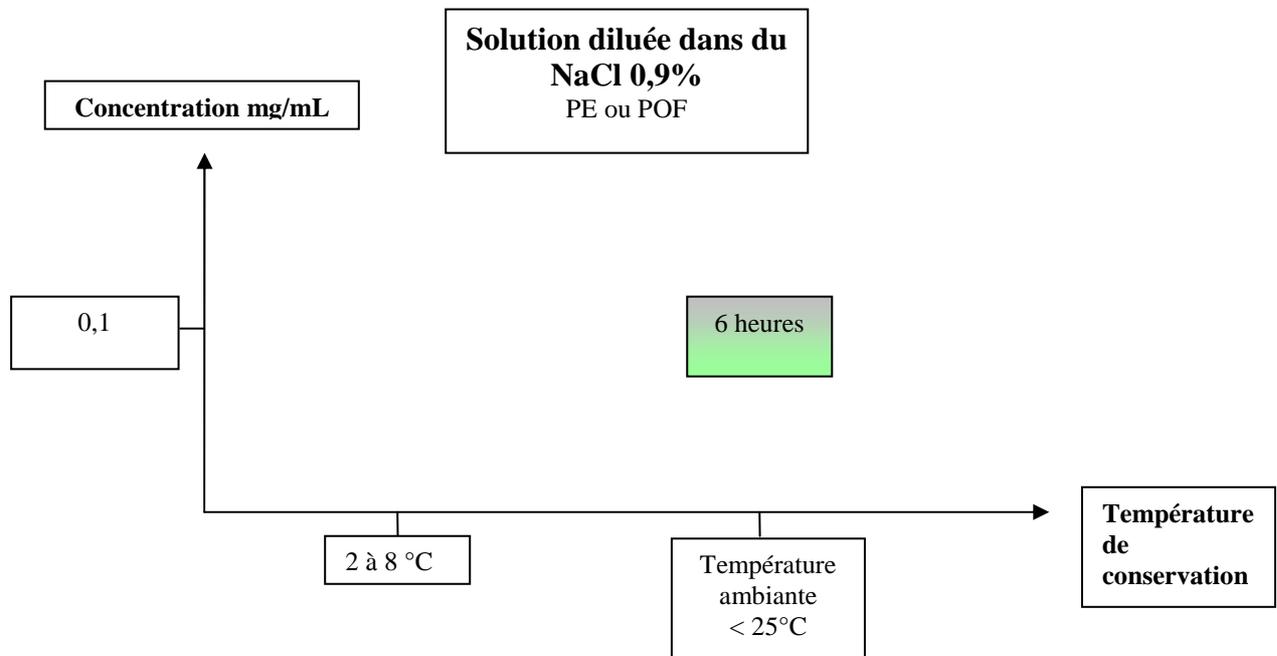


Figure 218 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Torisel®

E. Trabectedine Yondelis®

DCI	Trabectedine
Nom déposé	Yondelis®
Laboratoires	Pharma Sar

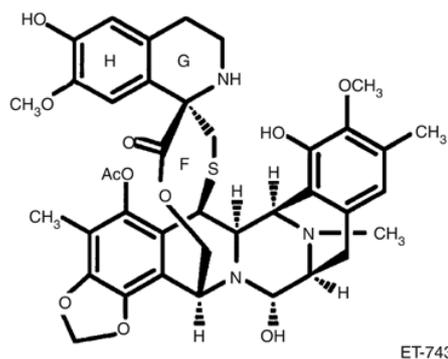


Figure 219 : Formule développée de la trabectedine

1. Généralités

La trabectedine est un antinéoplasique qui se lie au petit sillon de l'ADN inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon. Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire. Il est établi que la trabectedine exerce des effets antiprolifératifs *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis de diverses lignées cellulaires tumorales humaines et tumeurs expérimentales, notamment des tumeurs malignes telles que sarcome, cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire et mélanome.

Ce médicament est indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. La posologie est de 1,5 mg/m² en perfusion IV de 24 heures toutes les 3 semaines jusqu'à l'obtention d'un bienfait clinique.

Yondelis® est une poudre pour solution à diluer pour perfusion, il existe 2 dosages : 0,25 et 1 mg. Les excipients sont le saccharose, le dihydrogénophosphate de potassium, l'acide phosphorique, et l'hydroxyde de potassium.

2. Stabilités

a) Compatibilités

Il n'existe pas d'incompatibilité avec le PVC ou le PE [6].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons non ouverts se conservent 3 ans entre 2 et 8°C [6].

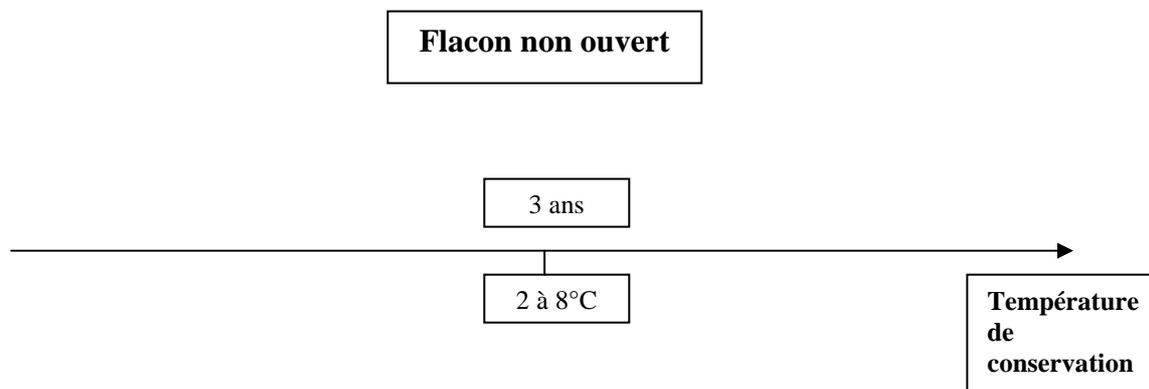


Figure 220 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Yondelis®

c) Conservation de la solution reconstituée

La poudre se reconstitue avec de l'EPPI (5 mL pour le flacon de 0,25 mg et 20 mL pour celui de 1 mg). Après reconstitution, les stabilités physique et chimique ont été établies pendant 30 heures à 25°C [6].

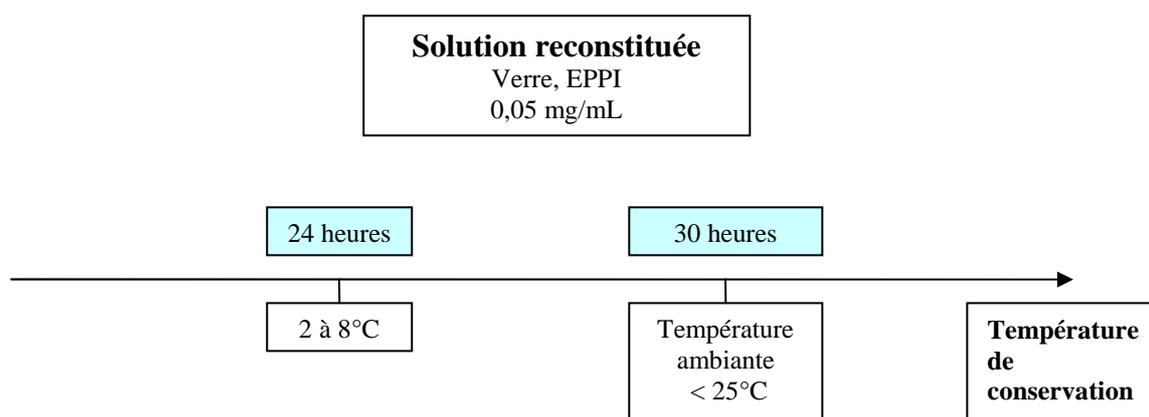


Figure 221 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Yondelis®

d) Conservation de la solution diluée

La solution reconstituée se dilue dans le NaCl 0,9% ou le G5%, dans un volume de 500 mL si le médicament est administré par un abord veineux central ou dans un volume de 1000 mL par voie périphérique. Après dilution, les stabilités physique et chimique ont été établies pendant 30 heures à 25°C [6].

Les concentrations ne sont pas précisées par le fournisseur, on peut espérer qu'elles correspondent aux conditions d'utilisation en pratique ; soit en moyenne : $(1,5 \text{ mg} * 1,8 \text{ m}^2) / (500 \text{ ou } 1000 \text{ mL} + \text{le volume de reconstitution}) = 0,0025 \text{ à } 0,005 \text{ mg/mL}$.

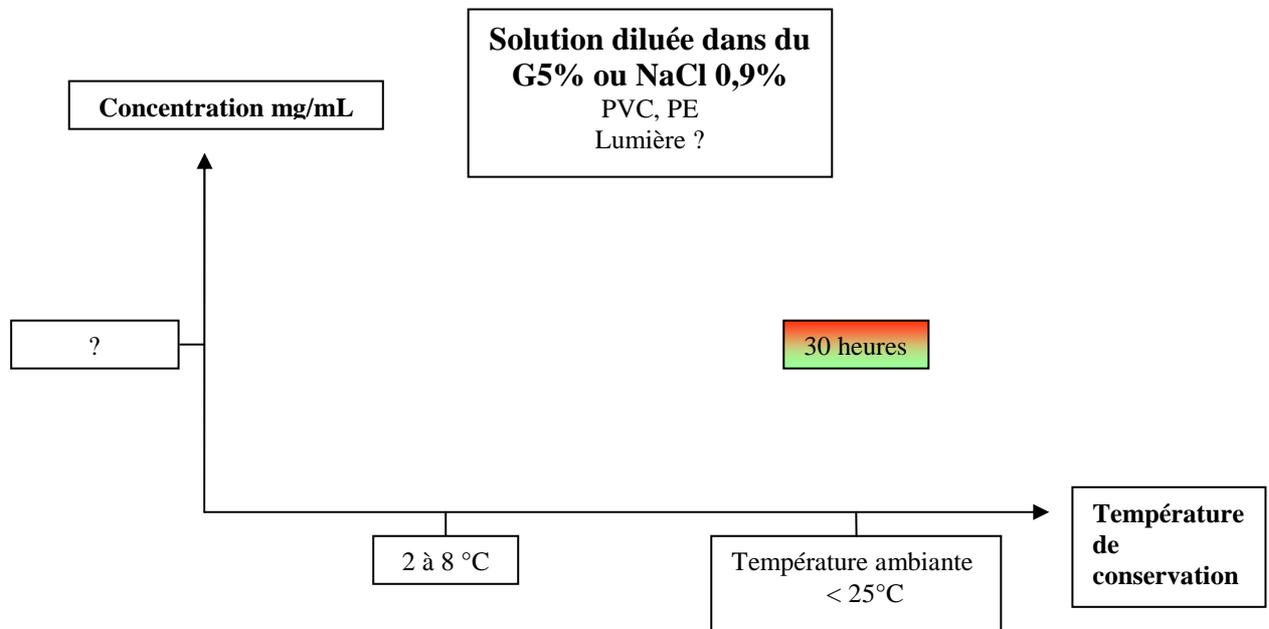


Figure 222 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Yondelis®

V. Inhibiteurs synthèse protéique

A. Asparaginase Kidrolase[®]

DCI	Asparaginase
Nom déposé	Kidrolase [®]
Laboratoires	Eusa Pharma

1. Généralités

La L-asparaginase est une enzyme extraite de souche *d'Escherichia coli* ; elle détruit par hydrolyse l'asparagine. Les cellules leucémiques ne pouvant synthétiser cet acide aminé (déficit en asparagine synthétase), une inhibition de la synthèse protéique des blastes est observée et les cellules sont lysées.

Ce médicament est indiqué dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, dans les méningites leucémiques, dans les lymphomes non hodgkiniens.

Il s'administre par voie IV ou IM ; la posologie est de 500 à 1 000 UI/kg de poids corporel chez l'enfant pendant 5 à 15 jours. Chez l'adulte, 7 500 à 10 000 UI/kg de poids corporel sont administrés de 6 à 21 jours en traitement d'attaque. On peut également utiliser la voie intrathécale (50 à 100 UI/kg de poids corporel par injection).

Kidrolase[®] est une poudre pour solution injectable dosée à 10 000 UI accompagnée d'une ampoule de solvant (EPPI 2,5 mL), les excipients sont la glycine et l'hydroxyde de sodium.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- pH

L'activité enzymatique est maintenue pour un pH compris entre 4,5 et 11,5 [108].

b) Conservation de la spécialité

Les flacons se conservent 24 mois à une température comprise entre 2 et 8°C [6]. Dans un courrier, le fournisseur nous précise que la spécialité peut être conservée 24 heures à température ambiante inférieure à 25°C.

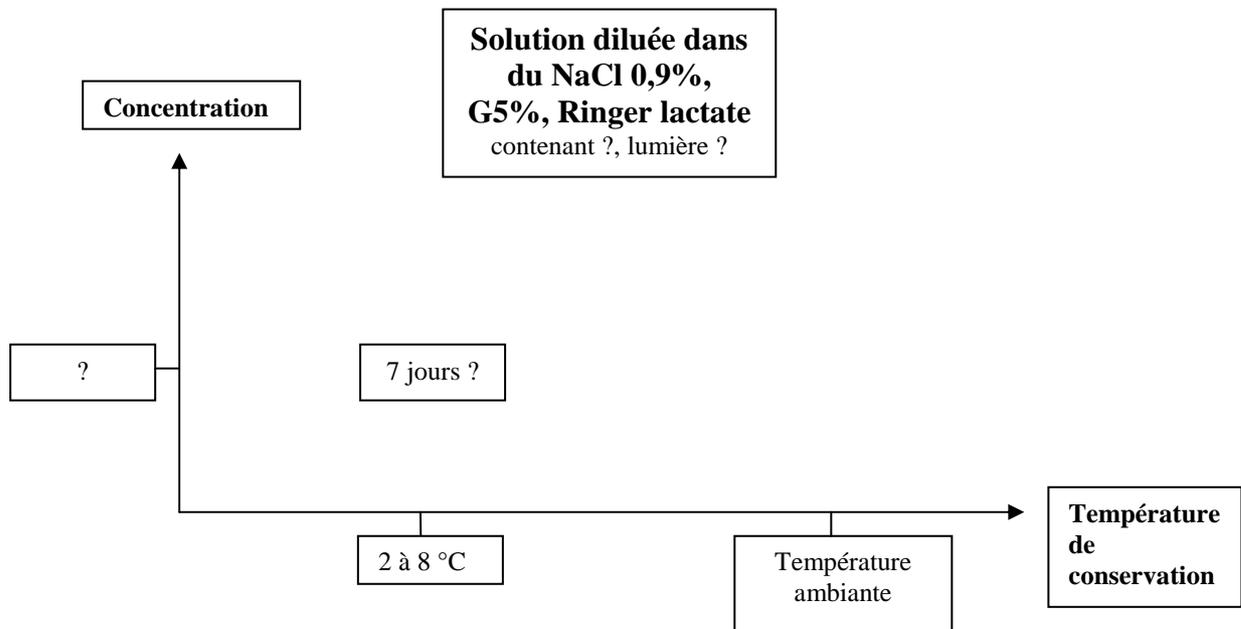


Figure 225 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Kidrolase®

B. Asparaginase Erwinase®

DCI	Crisantaspase
Nom déposé	Erwinase®
Laboratoires	Eusa Pharma

1. Généralités

La crisantaspase est de l'asparaginase provenant de *Erwinia chrysanthemi*, elle est disponible sous ATU nominative.

L'indication de ce médicament est le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les patients ayant développés une hypersensibilité à la L-asparaginase. Suite à des formations de précipités dans des solutés de perfusion, Erwinase® est administré uniquement par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse directe sans dilution préalable. La posologie est de 6 000 UI/m² trois fois par semaine pendant trois semaines.

Erwinase® se présente sous forme de poudre lyophilisée dosée à 10 000 UI par flacon. Les excipients sont le chlorure de sodium et le monohydrate de glucose.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Avant ouverture, le flacon se conserve 3 ans entre 2 et 8°C. Dans un courrier du 3 octobre 2006, le fournisseur nous précise que le principe actif reste stable après 24 heures à 37°C.

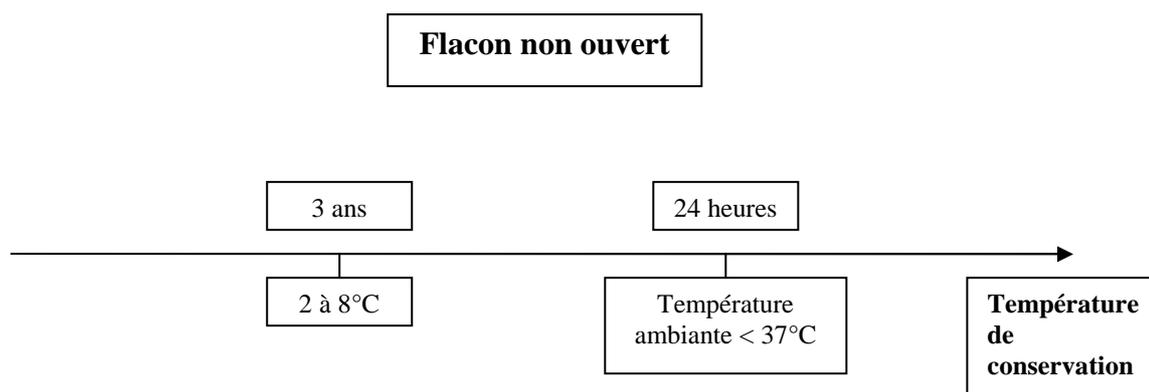


Figure 226 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Erwinase®

b) Conservation de la solution reconstituée

Chaque flacon doit être reconstitué avec 1 ou 2 mL de NaCl 0,9%. Après reconstitution, la solution peut être conservée 8 heures dans un flacon verre ou dans une

seringue de polypropylène mais seulement 15 minutes dans le flacon d'origine (Données du fournisseur).

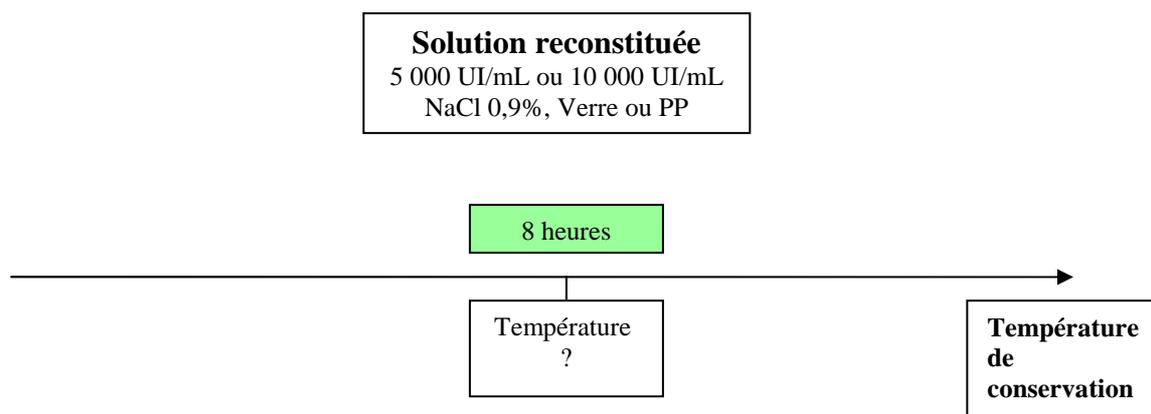


Figure 227 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée d'Erwinase®

C. Pegaspargase Oncaspar®

DCI	Pegaspargase
Nom déposé	Oncaspar®
Laboratoires	Medac

1. Généralités

La pegaspargase est une forme pégylée de la L-asparaginase, elle est disponible sous ATU. L'indication de ce médicament est le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les patients ayant développés une hypersensibilité à la L-asparaginase. La posologie recommandée est de 2 500 UI/m² tous les 14 jours par voie IM ou IV.

Oncaspar® est une solution injectable dosée à 750 UI/mL, chaque flacon contient 5 mL de cette solution. Les excipients ne sont pas renseignés.

2. Stabilités

a) Conservation de la spécialité

Les flacons non ouverts se conservent 4 ans au réfrigérateur ; la congélation détruit l'enzyme. Les flacons peuvent être utilisés après avoir passé 48 heures maximum à température ambiante (Données du fournisseur).

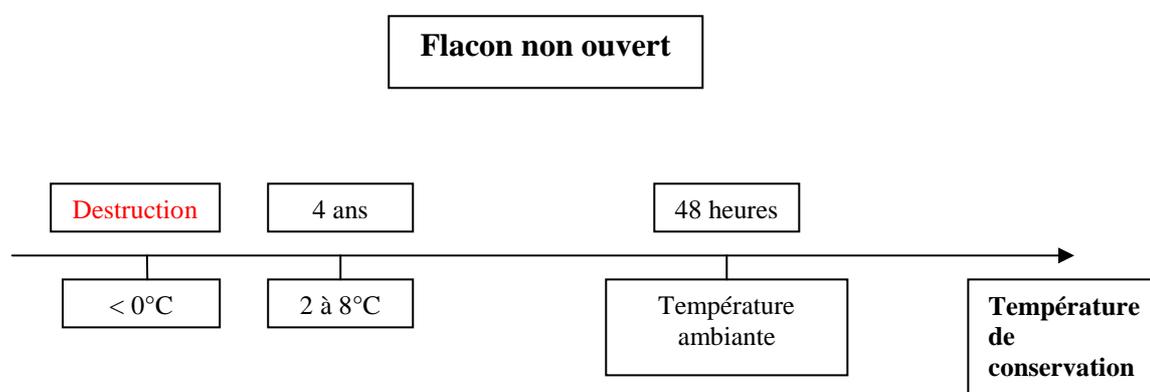


Figure 228 : Synthèse des données de stabilité des flacons d'Oncaspar®

b) Conservation de la solution diluée

Par voie IV, la solution est administrée en perfusion d'1 à 2 heures diluée dans 100 mL de NaCl 0,9% ou de G5%. Par voie IM, la solution est administrée directement sans dilution préalable en limitant le volume à 3 mL pour un même site d'injection (Données du fournisseur).

D. Mitoguazone Methyl gag[®]

DCI	Mitoguazone
Nom déposé	Methyl gag [®]
Laboratoires	Dakota pharm

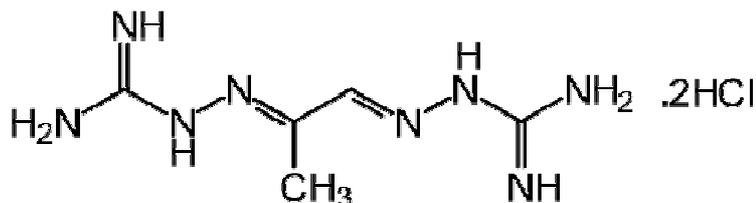


Figure 229 : Formule développée de la mitoguazone

1. Généralités

La mitoguazone agit par un mécanisme original comme antimétabolite indirect des acides nucléiques en inhibant la synthèse des polyamines. Un 2^{ème} pôle d'action est représenté par l'altération de la structure et des fonctions des mitochondries. La résultante de ces activités est un blocage cellulaire.

Cette spécialité est indiquée, le plus souvent en polychimiothérapie, dans le traitement des leucémies, des lymphomes malins non hodgkiniens, de la maladie d'Hodgkin, des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.

La posologie hebdomadaire est en moyenne de 500 mg/m² en injection intraveineuse lente ou en perfusion de 1 à 2 heures, espacées de 8 à 21 jours. Le produit peut être utilisé en perfusion continue, protégé de la lumière, à la dose de 1500 mg/m² en 120 heures. La voie IM profonde peut être également utilisée, la dose étant dissoute dans 20 mL de G5% ou NaCl 0,9%. La moitié de la dose est injectée dans chaque fesse.

Methyl gag[®] se présente sous la forme d'un flacon de 100 mg de poudre pour solution injectable. Les excipients ne sont pas renseignés.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Solvant

Le G5% est recommandé pour limiter les risques d'hypoglycémie [1].

b) Conservation de la spécialité

La spécialité se conserve 2 ans à température ambiante [6].

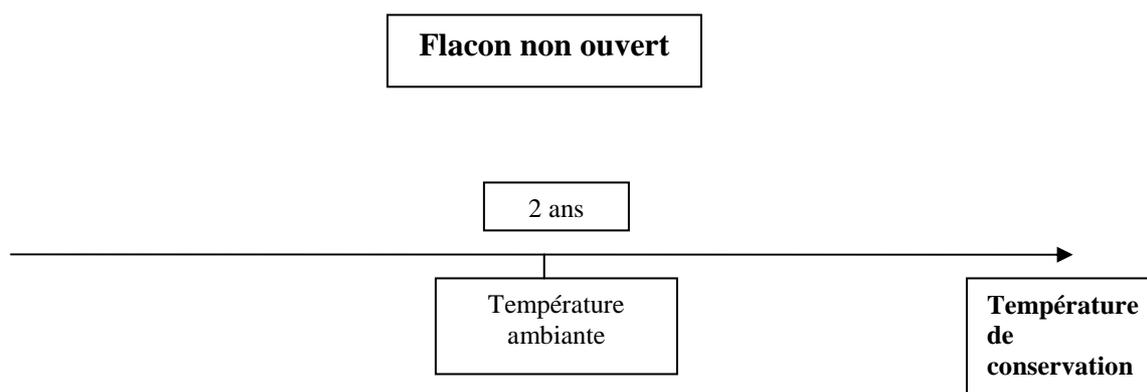


Figure 230 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Methyl gag®

c) Conservation de la solution reconstituée

La reconstitution se fait avec 1 mL de G5% ou de NaCl 0,9% [1].

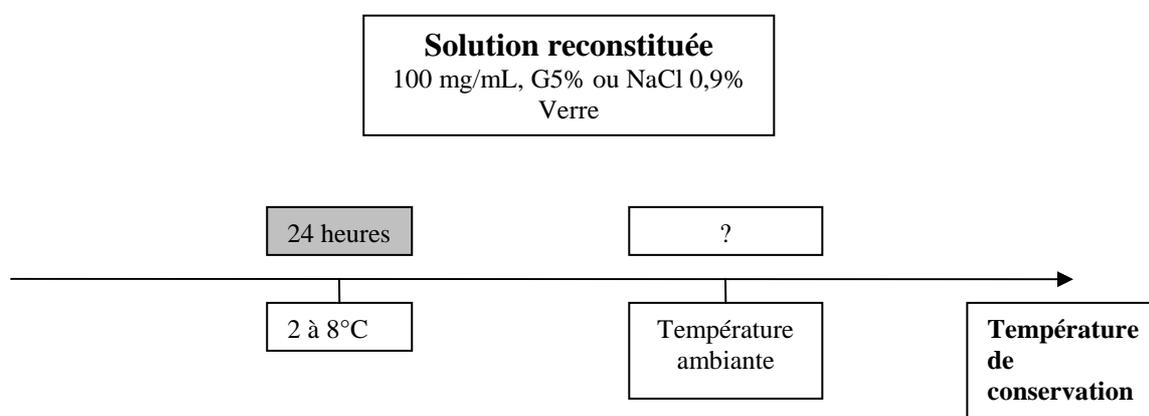


Figure 231 : Synthèse des données de stabilité de la solution reconstituée de Methyl gag®

d) Conservation de la solution diluée en fonction de la concentration

L'utilisation se fait après dissolution extemporanée dans du NaCl 0,9% ou, de préférence, dans du G5% à la concentration de **4 mg/mL**. Cette solution peut alors être conservée 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière [6].

Après dilution dans ces solvants afin de respecter une concentration de 40 mg pour 100 mL (**0,4 mg/mL**) ; la conservation est de 48 heures entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière ou 24 heures à température ambiante à l'abri de la lumière. [1]. A **5 mg/mL** dans les mêmes solvants la stabilité a été démontrée pendant 24 heures à 4°C et à l'abri de la lumière, le contenant est non précisé [68].

Une étude, menée à partir d'une spécialité américaine dont on ne connaît pas les excipients, a démontré une stabilité de 14 jours à 4 ou 20°C, pour des concentrations de **1,28 ou 3,28 mg/mL** dans des poches en PVC de NaCl 0,9% ou de G5% [64, 68, 123]. Ces

données restent à considérer avec prudence puisqu'on ne connaît pas les caractéristiques de la spécialité étudiée.

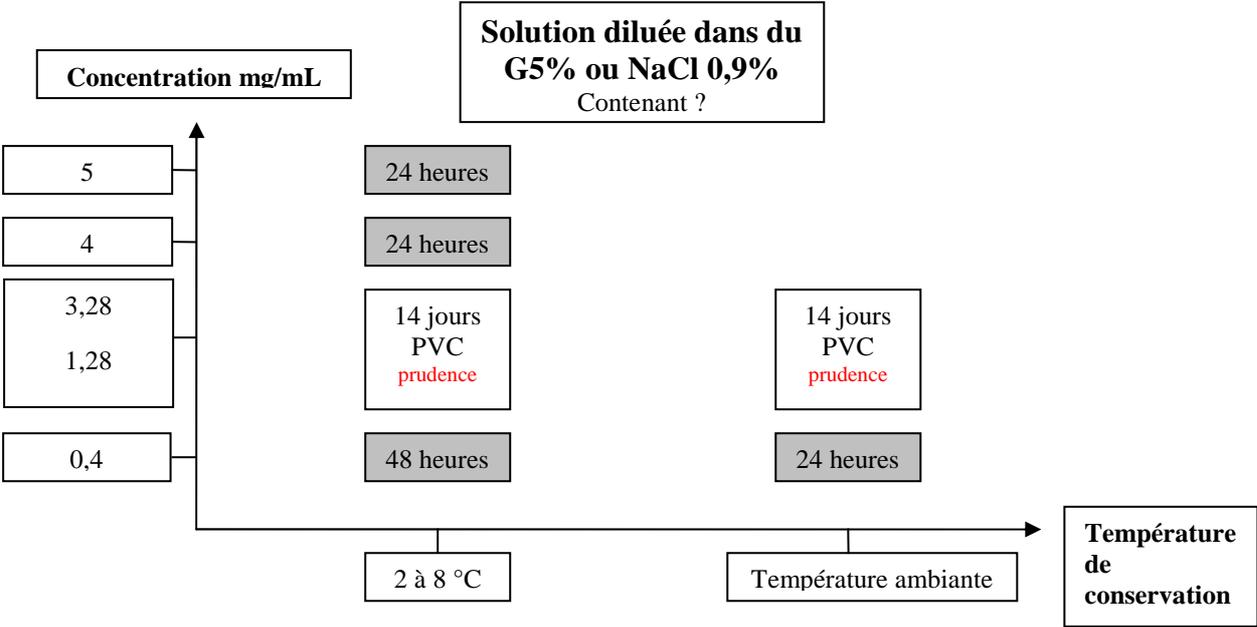


Figure 232 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Methyl gag®

E. **Trioxyde d'arsenic Trisenox®**

DCI	Trioxyde d'arsenic
Nom déposé	Trisenox®
Laboratoires	Céphalon Europe

1. Généralités

Le trioxyde d'arsenic induit in vitro des altérations morphologiques et des fragmentations de l'ADN caractéristiques de l'apoptose chez les cellules de la leucémie promyélocytaire.

Ce médicament est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes en rechute ou période réfractaire de leucémie promyélocytaire aiguë, caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR- α (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor- α). Les antécédents de traitement doivent avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie.

Ce médicament doit être administré par voie intraveineuse en perfusion de 1 à 2 heures, à la dose fixe de 0,15 mg/kg/jour prise quotidiennement jusqu'à rémission médullaire. Si une rémission médullaire n'est pas intervenue après 50 jours, le traitement doit être interrompu. Le traitement de consolidation doit commencer 3 à 4 semaines après la fin du traitement d'induction. Ce médicament doit alors être administré à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 25 fois, réparties à raison de 5 jours par semaine, suivis par 2 jours d'interruption, et ce pendant 5 semaines.

La spécialité commerciale existe sous forme de solution à diluer pour perfusion à 1 mg/mL, présentée dans des ampoules de 10 mL. Les excipients sont l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique comme régulateur du pH et l'EPPI.

2. Stabilités

a) Facteurs influençant la stabilité

- Température

Le froid augmente la conservation : après dilution ce médicament est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures, entre 15°C et 30°C, et 48 heures conservé au réfrigérateur [6].

b) Conservation de la spécialité

Les ampoules se conservent 3 ans à température ambiante, il est recommandé de ne pas les congeler [6].

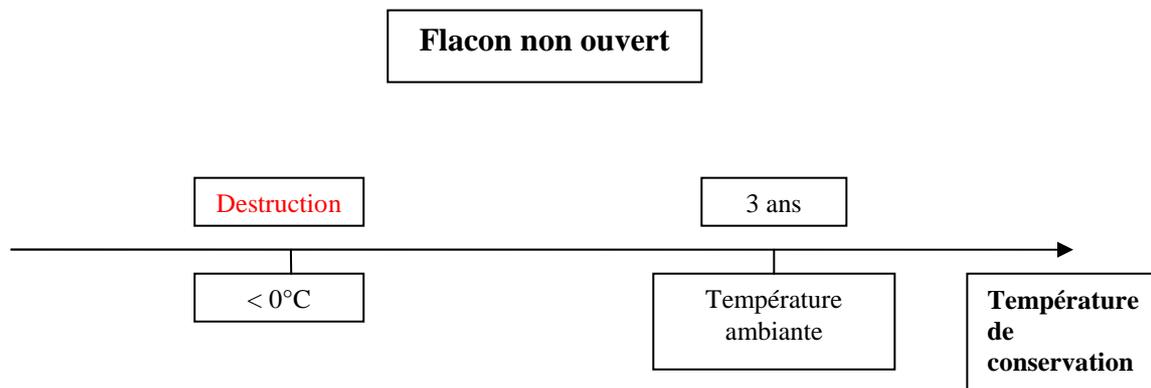


Figure 233 : Synthèse des données de stabilité des flacons de Trisenox®

c) Conservation de la solution diluée

Il est préconisé de diluer ce médicament dans 100 à 250 mL de NaCl 0,9% ou de G5% [6]. Les données du fournisseur sont reprises dans Stabilis [123] et l'ouvrage de Trissel [115], dans ce dernier on retrouve une précision du fournisseur concernant les solutions diluées : aux concentrations de 0,01, 0,08 et 0,15 mg/mL diluées dans du NaCl 0,9% ou du G5% dans des poches de PVC, ces solutions sont stables 72 heures au réfrigérateur ou à température ambiante.

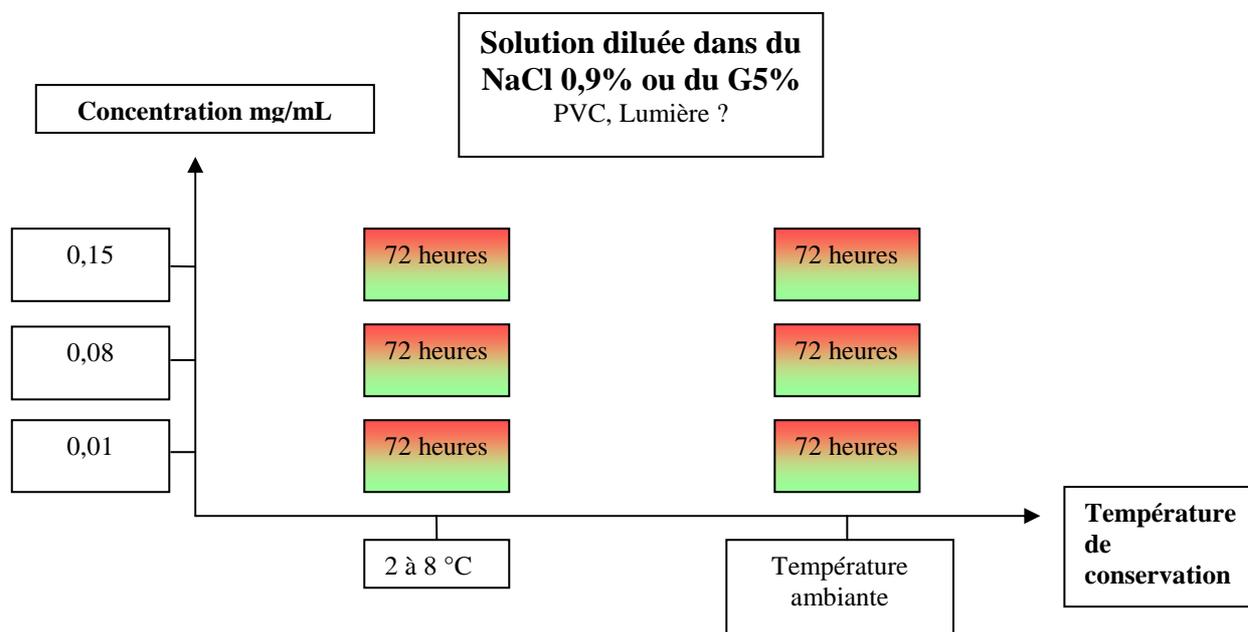


Figure 234 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Trisenox®

CONCLUSION

La stabilité des médicaments dans toutes leurs formes est le résultat de la combinaison de nombreux paramètres au cours de la transformation du principe actif. Malgré de nombreuses données bibliographiques, il existe des conditions dans lesquelles nous ne savons rien. Les contraintes cliniques amènent les pharmaciens hospitaliers à s'écarter des recommandations initiales or les décisions relatives à l'utilisation des formes préparées restent sous la responsabilité pharmaceutique. L'apparition sur le marché de nouvelles molécules, de nouvelles contraintes font de cette approche une science en constante évolution.

L'objectif de ce travail fut dans un premier temps d'apporter des informations exhaustives relatives aux produits utilisés lors de la préparation des chimiothérapies anticancéreuses afin d'améliorer la qualité des prestations de l'UBCO. Ensuite, la présentation sous forme synthétique permettra aux utilisateurs de choisir en connaissance de cause une combinaison satisfaisante relative au contexte local (utilisation de poche en PVC, possibilité de stocker ou d'utiliser les solutions photosensibles sans protection vis à vis de la lumière, écarts de températures). Ainsi, il n'est sûrement pas utile de préconiser un stockage au réfrigérateur pour obtenir une péremption longue alors que ce même produit, certes thermosensible, se dégrade peu dans le temps et que la péremption à température ambiante reste largement compatible avec une utilisation optimale. Les exemples sont également nombreux pour les produits photosensibles.

Cet outil constitue un accès pour tous à l'information et inévitablement un gain de temps dans un système de production dont le rythme pénalise toute investigation de qualité en temps réel. L'ensemble des données disponibles regroupé dans un document unique permettra une lecture rapide et efficace de l'information Il va nous permettre de réactualiser nos données de stabilité, de répondre aux problèmes particuliers des concentrations pédiatriques, aux questions ponctuelles de changement de solvant, de déviations de conditions de stockage etc...

D'un point de vue méthodologique, il est regrettable d'observer la quantité de publications pour lesquels l'ensemble des paramètres n'est pas explicitement précisé (tel que l'exposition à la lumière, le contenant ou la concentration...). Les résultats de ces études sont donc inexploitable.

Les anticorps monoclonaux constituent aujourd'hui une nouvelle classe de médicaments anticancéreux en essor. Les propriétés de ces médicaments modifient l'approche sur leur stabilité. En effet, la stabilité de ces protéines, fragiles, inclue de nouveaux paramètres jusqu'alors peu étudiés (agitation, pression, agrégation, réversibilité). Les conséquences cliniques d'une éventuelle modification sont peu connues mais probablement délétères pour l'organisme. Peu d'équipes s'intéressent actuellement à la stabilité de ces médicaments et les informations provenant des fabricants sont très opaques. Cette nouvelle classe, à l'avenir, deviendra probablement une source d'intérêt scientifique importante.

Pour finir, ce travail nécessitera une mise à jour régulière avec l'apparition de nouvelles études, de nouvelles molécules, de nouveaux protocoles, de nouvelles contraintes galéniques.

Un médicament est le fruit d'un développement important. Sa commercialisation avec ses recommandations d'utilisation n'anticipe pas toujours les conditions réelles d'utilisation. C'est la raison pour laquelle de nombreuses équipes universitaires apportent grâce à leurs connaissances analytiques des compléments d'information sur ces données de stabilités. Des données qui, utilisées à bon escient constituent les vrais outils permettant l'utilisation des médicaments en toute sécurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Dossier du CNHIM ; Anticancéreux : utilisation pratique 5ème édition.* 2004. 512.
2. <http://elliottsbsolution.com> ; site visité le 15 juin 2008
3. *Institut National du Cancer ; Référentiels de bon usage hors GHS " Cancers du sein".* 2008.
4. *Institut National du Cancer ; Référentiels de bon usage hors GHS "Cancers digestifs".* 2006.
5. *Institut National du Cancer ; Référentiels de bon usage hors GHS "Oncologie thoracique".* Juillet 2007.
6. *Résumé des Caractéristiques du Produit.* Dictionnaire VIDAL, 2008.
7. Andre, P., et al., *Stability of bortezomib 1-mg/mL solution in plastic syringe and glass vial.* *Ann Pharmacother*, 2005. **39**(9): p. 1462-6.
8. Andre, P., et al., *Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection.* *Am J Health Syst Pharm*, 2007. **64**(18): p. 1950-4.
9. Astier, A., *The stability of anticancer drugs.* *EJOP*, 2007. **1**: p. 21-3.
10. Avril, M.F., *La Caryolysine locale.* *Ann. Dermatol. Venereol*, 1987. **114**: p. 133-41.
11. Bagel-Boithias, S., et al., *Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions.* *Am J Health Syst Pharm*, 2005. **62**(2): p. 182-8.
12. Bakri, S.J., et al., *Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing.* *Retina*, 2006. **26**(5): p. 519-22.
13. Barberi-Heyob, M., et al., *[Stability of 5-fluorouracil solutions according to different parameters].* *Bull Cancer*, 1995. **82**(12): p. 1025-31.
14. Baud-Camus, F., et al., *Stability of fluorouracil in polypropylene syringes and ethylene vinyl acetate infusion-pump reservoirs.* *Am J Health Syst Pharm*, 1996. **53**(12): p. 1457-61.
15. Beijnen, J.H., et al., *Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids.* *J Parenter Sci Technol*, 1991. **45**(2): p. 108-12.
16. Beijnen, J.H., et al., *Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids.* *J Parenter Sci Technol*, 1992. **46**(4): p. 111-6.
17. Beijnen, J.H., et al., *Chemical stability of the antitumor drug mitomycin C in solutions for intravesical instillation.* *J Parenter Sci Technol*, 1990. **44**(6): p. 332-5.

18. Beijnen, J.H., et al., *Stability of vinca alkaloid anticancer drugs in three commonly used infusion fluids*. J Parenter Sci Technol, 1989. **43**(2): p. 84-7.
19. Beitz, C., et al., *Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials*. Int J Pharm, 1999. **185**(1): p. 113-21.
20. Benaji, B., et al., *Compatibility study of methotrexate with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures*. Int J Pharm, 1994. **105**: p. 83-7.
21. Benaji, B., et al., *Leaching of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous chlormethine solution*. J Oncol Pharm Practice, 1995. **1**: p. 36-7.
22. Benaji, B., et al., *Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags*. J Clin Pharm Ther, 1994. **19**(2): p. 95-100.
23. Benaji, B., et al., *Compatibility studies of mitomycin with PVC bags during simulated infusion with 0,9% NaCl parenteral solutions*. J Oncol Pharm Practice, 1995. **1**: p. 37.
24. Benaji, B., et al., *Compatibility study of 5-fluorouracil with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures*. Therapie, 1999. **54**(5): p. 659-63.
25. Benvenuto, J.A., et al., *Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers*. Am J Hosp Pharm, 1981. **38**(12): p. 1914-8.
26. Bosanquet, A.G., *Stability of melphalan solutions during preparation and storage*. J Pharm Sci, 1985. **74**(3): p. 348-51.
27. Bosanquet, A.G., *Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assays. II. Assay methods, adriamycin and the other antitumour antibiotics*. Cancer Chemother Pharmacol, 1986. **17**(1): p. 1-10.
28. Bourdeaux, D., et al., *Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing*. J Pharm Biomed Anal, 2004. **35**(1): p. 57-64.
29. Boyle, D.A. and B.R. Goldspiel, *A review of paclitaxel (Taxol) administration, stability, and compatibility issues*. Clin J Oncol Nurs, 1998. **2**(4): p. 141-5.
30. Brigas, F., et al., *Stabilité de l'étoposide dans Ecoflac, contenant en polyéthylène basse densité*. Journal de Pharmacie Clinique, 1999. **18**: p. 24-5.
31. Butler, D.L., et al., *Effect of inline filtration on the potency of low-dose drugs*. Am J Hosp Pharm, 1980. **37**(7): p. 935-41.
32. Cambois, I., *Intérêt de l'Etopophos par rapport aux spécialités à base d'étoposide*. Thérapeutique et Pratique Hospitalière, 1998. **49**: p. 4-8.
33. Chatterji, D.C. and J.F. Gallelli, *Thermal and photolytic decomposition of methotrexate in aqueous solutions*. J Pharm Sci, 1978. **67**(4): p. 526-31.
34. Cheron, J.M., *Modalités de manipulation des protéines utilisées dans le traitement des cancers*. 2006.

35. Cheung, Y.W., et al., *Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly used intravenous solutions*. Am J Hosp Pharm, 1987. **44**(1): p. 124-30.
36. Cheung, Y.W., et al., *Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures*. Am J Hosp Pharm, 1984. **41**(9): p. 1802-6.
37. Cheung, Y.W., et al., *Stability of azacitidine in infusion fluids*. Am J Hosp Pharm, 1984. **41**(6): p. 1156-9.
38. Chevrier, R., et al., *Stability and compatibility of a mixture of the anti-cancer drugs etoposide, cytarabine and daunorubicine for infusion*. Pharm Acta Helv, 1995. **70**(2): p. 141-8.
39. Chin, A., et al., *Paclitaxel stability and compatibility in polyolefin containers*. Ann Pharmacother, 1994. **28**(1): p. 35-6.
40. Cohen, V., et al., *Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration*. Am J Health Syst Pharm, 2007. **64**(16): p. 1711-5.
41. Colvin, M., et al., *Stability of carmustine in the presence of sodium bicarbonate*. Am J Hosp Pharm, 1980. **37**(5): p. 677-8.
42. Corbrion, V., et al., *Precipitation of fluorouracil in elastomeric infusers with a polyisoprene reservoir and in polypropylene syringes with an elastomeric joint*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54**(16): p. 1845-8.
43. Cradock, J.C., et al., *Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate*. Am J Hosp Pharm, 1978. **35**(4): p. 402-6.
44. Craig, S.B., et al., *Stability and compatibility of topotecan hydrochloride for injection with common infusion solutions and containers*. J Pharm Biomed Anal, 1997. **16**(2): p. 199-205.
45. Demore, B., et al., *Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution*. J Clin Pharm Ther, 2002. **27**(2): p. 139-42.
46. den Hartigh, J., et al., *Stability of azacitidine in lactated Ringer's injection frozen in polypropylene syringes*. Am J Hosp Pharm, 1989. **46**(12): p. 2500-5.
47. Diaz Amador, F., et al., *Stability of carboplatin in polyvinyl chloride bags*. Am J Health Syst Pharm, 1998. **55**(6): p. 602-4.
48. Dine, T., et al., *Stability and compatibility of four anthracyclines: doxorubicin, epirubicin, daunorubicin and pirarubicin with PVC infusion bags*. Pharm Weekbl Sci, 1992. **14**(6): p. 365-9.
49. Dine, T., et al., *Effects of PVC bags sterilization process on the 5-fluorouracil stability*. Biomaterials, 1999. **20**(7): p. 655-61.

50. Dine, T., et al., *Stability study of fotemustine in PVC infusion bags and sets under various conditions using a stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay*. J Pharm Biomed Anal, 1998. **18**(3): p. 373-81.
51. Dodds, H.M., et al., *Photodegradation of irinotecan (CPT-11) in aqueous solutions: identification of fluorescent products and influence of solution composition*. J Pharm Sci, 1997. **86**(12): p. 1410-6.
52. Dodds, H.M., et al., *The detection of photodegradation products of irinotecan (CPT-11, Campto, Camptosar), in clinical studies, using high-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionisation/mass spectrometry*. J Pharm Biomed Anal, 1998. **17**(4-5): p. 785-92.
53. Donyai, P. and G.J. Sewell, *Physical and chemical stability of paclitaxel infusions in different container types*. J Oncol Pharm Pract, 2006. **12**(4): p. 211-22.
54. Dyvik, O., et al., *Methotrexate in infusion solutions--a stability test for the hospital pharmacy*. J Clin Hosp Pharm, 1986. **11**(5): p. 343-8.
55. El Aatmani, M., et al., *Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags*. Am J Health Syst Pharm, 2002. **59**(14): p. 1351-6.
56. Favier, M., et al., *Stability of carmustine in polyvinyl chloride bags and polyethylene-lined trilayer plastic containers*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(3): p. 238-41.
57. Fournet, A., et al., *Stability of commercial solutions of 5-fluorouracil for continuous infusion in an ambulatory pump*. Cancer Chemother Pharmacol, 2000. **46**(6): p. 501-6.
58. Gard, C., et al., *Isotechnie et Pharmacie hospitalière - Application aux anticancéreux*. 2006.
59. Geiser, C.F., et al., *Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission*. Blood, 1975. **45**(2): p. 189-95.
60. Gilard, V., et al., *Stability of commercial formulations and aqueous solutions of ifosfamide: a reply*. Drug Metab Dispos, 1997. **25**(8): p. 927-31.
61. Girona, V., et al., *Stability of vinblastine sulphate in 0.9% sodium chloride in polypropylene syringes*. Boll Chim Farm, 1996. **135**(7): p. 413-4.
62. Hadfield, J.A., et al., *The suitability of carboplatin solutions for 14-day continuous infusion by ambulatory pump: an HPLC-dynamic FAB study*. J Pharm Biomed Anal, 1993. **11**(8): p. 723-7.
63. Hadji-Minaglou-Gonzalvez, M.F., et al., *Effects of temperature, solution composition, and type of container on the stability and absorption of carmustine*. Clin Ther, 1992. **14**(6): p. 821-4.
64. Hecq, J.D., *Stabilité des médicaments injectables en perfusion 25 ans de recherche bibliographique*. CD-Rom. 2007.

65. Highley, M.S., et al., *Formation of chloroethylamine and 1,3-oxazolidine-2-one following ifosfamide administration in humans*. Drug Metab Dispos, 1995. **23**(3): p. 433-7.
66. Hoffman, D.M., et al., *Stability of refrigerated and frozen solutions of doxorubicin hydrochloride*. Am J Hosp Pharm, 1979. **36**(11): p. 1536-8.
67. Hrubisko, M., et al., *Suitability of cisplatin solutions for 14-day continuous infusion by ambulatory pump*. Cancer Chemother Pharmacol, 1992. **29**(3): p. 252-5.
68. Husson, M.C. and A. Becker, *Médicaments anticancéreux*, ed. E.M. Internationales. 1995. 1519.
69. Jacolot, A., et al., *Stability and compatibility of 2,5 mg/mL methotrexate solution in plastic syringes over 7 days*. Int J Pharm, 1996. **128**: p. 283-6.
70. Joel, S.P., et al., *Stability of the i.v. and oral formulations of etoposide in solution*. Cancer Chemother Pharmacol, 1995. **37**: p. 117-24.
71. Kaestner, S. and G. Sewell, *A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate 'dose-banding'*. J Oncol Pharm Pract, 2007. **13**(2): p. 119-26.
72. Kaijser, G.P., et al., *A systematic study on the chemical stability of ifosfamide*. J Pharm Biomed Anal, 1991. **9**(10-12): p. 1061-7.
73. Keller, J.H. and W.D. Ensminger, *Stability of cancer chemotherapeutic agents in a totally implanted drug delivery system*. Am J Hosp Pharm, 1982. **39**(8): p. 1321-3.
74. Keusters, L., et al., *Stability of solutions of doxorubicin and epirubicin in plastic minibags for intravesical use after storage at -20 degrees C and thawing by microwave radiation*. Pharm Weekbl Sci, 1986. **8**(3): p. 194-7.
75. Krämer, I. and K. Thiesen, *Pharmazeutische Aspekte von Topotecan-Infusionen*. Pharmazeutische Zeitung, 1997. **31**: p. 30-3.
76. Kumar, D., et al., *Isolation and characterization of degradation impurities in docetaxel drug substance and its formulation*. J Pharm Biomed Anal, 2007. **43**(4): p. 1228-35.
77. Leca, F., et al., *[Chemical stability of pirarubicin in its use for continuous infusion]*. Bull Cancer, 1996. **83**(11): p. 923-8.
78. Lecompte D, B.M., Magnam J, *Stabilité des solutions diluées de mitoxantrone (Novantrone) en poches de PVC pour perfusions*. J Pharm Clin, 1990. **9**: p. 159-65.
79. Leone, L., et al., *Stability of ifosfamide in solutions for multiday infusion by external pump*. Anticancer Drugs, 1995. **6**(4): p. 604-7.
80. Li, W.Y. and R.T. Koda, *Stability of irinotecan hydrochloride in aqueous solutions*. Am J Health Syst Pharm, 2002. **59**(6): p. 539-44.

81. Martel, P., et al., *Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs*. J Pharm Biomed Anal, 1996. **14**(4): p. 395-9.
82. Mazzo, D.J., et al., *Compatibility of docetaxel and paclitaxel in intravenous solutions with polyvinyl chloride infusion materials*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54**(5): p. 566-9.
83. Munoz, M., et al., *Stability of ifosfamide in 0.9% sodium chloride solution or water for injection in a portable i.v. pump cassette*. Am J Hosp Pharm, 1992. **49**(5): p. 1137-9.
84. Murray, K.M., et al., *Stability of thiotepa (lyophilized) in 0.9% sodium chloride injection*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54**(22): p. 2588-91.
85. Northcott, M., et al., *The stability of carboplatin, diamorphine, 5-fluorouracil and mitozantrone infusions in an ambulatory pump under storage and prolonged 'in-use' conditions*. J Clin Pharm Ther, 1991. **16**(2): p. 123-9.
86. Ostermann-Kraljevic, S., et al., *Stability and compatibility studies of antineoplastic agents in glass and polyethylene containers*. EHP, 1999. **5**: p. 162-8.
87. Patel, K., et al., *Microbial inhibitory properties and stability of topotecan hydrochloride injection*. Am J Health Syst Pharm, 1998. **55**(15): p. 1584-7.
88. Pearson, S.D. and L.A. Trissel, *Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components*. Am J Hosp Pharm, 1993. **50**(7): p. 1405-9.
89. Pinguet, F., et al., *Effect of sodium chloride concentration and temperature on melphalan stability during storage and use*. Am J Hosp Pharm, 1994. **51**(21): p. 2701-4.
90. Ponton JL, M.C., Rey M, Val M, *The stability of (lyophilized) Gemcitabine in 0,9% sodium chloride injection*. EJHP, 2002. **1**: p. 23-5.
91. Pourroy, B., et al., *Seventy-two-hour stability of Taxol in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride in Viaflo, Freeflex, Ecoflac and Macoflex N non-PVC bags*. J Clin Pharm Ther, 2005. **30**(5): p. 455-8.
92. Prat, J., et al., *Stability of carboplatin in 5% glucose solution in glass, polyethylene and polypropylene containers*. J Pharm Biomed Anal, 1994. **12**(1): p. 81-4.
93. Pujol Cubells, M., et al., *Stability of cisplatin in sodium chloride 0.9% intravenous solution related to the container's material*. Pharm World Sci, 1993. **15**(1): p. 34-6.
94. Pujol, M., et al., *Degradation pathway of carboplatin in aqueous solution*. Int J Pharm, 1997. **146**: p. 263-9.
95. Pujol, M., et al., *Stability study of epirubicin in NaCl 0.9% injection*. Ann Pharmacother, 1997. **31**(9): p. 992-5.

96. Quebbeman, E.J., et al., *Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home*. Am J Hosp Pharm, 1984. **41**(6): p. 1153-6.
97. Quebbeman, E.J., et al., *Stability of mitomycin admixtures*. Am J Hosp Pharm, 1985. **42**(8): p. 1750-4.
98. Radford, J.A., et al., *The stability of ifosfamide in aqueous solution and its suitability for continuous 7-day infusion by ambulatory pump*. J Cancer Res Clin Oncol, 1991. **117 Suppl 4**: p. S154-6.
99. Rochard, E., et al., *Stability of cisplatin in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs*. J Clin Pharm Ther, 1992. **17**(5): p. 315-8.
100. Rochard, E.B., et al., *Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs*. Am J Hosp Pharm, 1992. **49**(3): p. 619-23.
101. Saul, G. and S. Tanneberger, [*Stability of clinically used cytostatics (author's transl)*]. Arch Geschwulstforsch, 1975. **45**(3): p. 259-67.
102. Sautou-Miranda, V., et al., *Compatibility of paclitaxel in 5% glucose solution with ECOFLAC low-density polyethylene containers-stability under different storage conditions*. Int J Pharm, 1999. **178**(1): p. 77-82.
103. Seargeant, L.E., et al., *In vitro stability and compatibility of daunorubicin, cytarabine, and etoposide*. Cancer Treat Rep, 1987. **71**(12): p. 1189-92.
104. Sewell, G.J., et al., *Stability of intravesical epirubicin infusion: a sequential temperature study*. J Clin Pharm Ther, 2003. **28**(5): p. 349-53.
105. Sewell, G.J., et al., *The stability of carboplatin in ambulatory continuous infusion regimes*. J Clin Pharm Ther, 1987. **12**(6): p. 427-32.
106. Shetty, B.V., et al., *Degradation of dacarbazine in aqueous solution*. J Pharm Biomed Anal, 1992. **10**(9): p. 675-83.
107. Stajich, G.V., et al., *In vitro evaluation of bleomycin-induced cell lethality from plastic and glass containers*. Dicip, 1991. **25**(1): p. 14-6.
108. Stecher, A.L., et al., *Stability of L-asparaginase: an enzyme used in leukemia treatment*. Pharm Acta Helv, 1999. **74**(1): p. 1-9.
109. Stiles, M.L., et al., *Stability of deferoxamine mesylate, floxuridine, fluorouracil, hydromorphone hydrochloride, lorazepam, and midazolam hydrochloride in polypropylene infusion-pump syringes*. Am J Health Syst Pharm, 1996. **53**(13): p. 1583-8.
110. Stiles, M.L., et al., *Stability of fluorouracil administered through four portable infusion pumps*. Am J Hosp Pharm, 1989. **46**(10): p. 2036-40.

111. Stolk, L.M., et al., *Stability after freezing and thawing of solutions of mitomycin C in plastic minibags for intravesical use*. Pharm Weekbl Sci, 1986. **8**(6): p. 286-8.
112. Tarasiuk, A., et al., *Stability of 2-chloro-2'-deoxyadenosine at various pH and temperature*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 1994. **42**(1): p. 13-5.
113. Thiesen, J. and I. Kramer, *Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers*. Pharm World Sci, 1999. **21**(3): p. 137-41.
114. Torres, F., et al., *Stability of carboplatin in 5% glucose solution exposed to light*. Int J Pharm, 1996. **129**: p. 275-7.
115. Trissel, L.A., *Handbook on Injectable Drugs 13th Edition*, ed. A.S.o.H.-S. Pharmacists. 2005. 1645.
116. Trissel, L.A., *Pharmaceutical properties of paclitaxel and their effects on preparation and administration*. Pharmacotherapy, 1997. **17**(5 Pt 2): p. 133-9.
117. Trissel, L.A., King KM, Zhang Y, *Physical and chemical stability of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone in Elliott's B Solution for intrathecal use*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2002. **8**: p. 27-32.
118. Trissel, L.A., et al., *Compatibility of paclitaxel injection vehicle with intravenous administration and extension sets*. Am J Hosp Pharm, 1994. **51**(22): p. 2804-10.
119. Trissel, L.A., et al., *Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers*. Am J Health Syst Pharm, 2006. **63**(23): p. 2379-82.
120. Valière, C., et al., *Stability and compatibility study of a carboplatin solution in syringes for continuous ambulatory infusion*. Int J Pharm, 1996. **138**: p. 125-8.
121. van Maanen, M.J., et al., *Degradation study of thiotepa in aqueous solutions*. Int J Pharm, 1999. **179**(1): p. 55-64.
122. Vigneron, J., *Etudes de stabilité et de compatibilité des médicaments en pharmacie hospitalière*. DU de Pharmacie Oncologique, 2006.
123. Vigneron, J., *Stabilis 3 ; Stabilité et compatibilité des médicaments injectables*. CD-Rom. 2005.
124. Vigneron, J., *Stability studies of drugs used in oncology : the role of the hospital pharmacist*. EJHP, 2006. **12**: p. 75-6.
125. Vyas, H.M., et al., *Drug stability guidelines for a continuous infusion chemotherapy program*. Hosp Pharm, 1987. **22**(7): p. 685-7.
126. Waugh, W.N., et al., *Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers*. Am J Hosp Pharm, 1991. **48**(7): p. 1520-4.

127. Wood, M.J., et al., *Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin measured by high-performance liquid chromatography*. J Clin Pharm Ther, 1990. **15**(4): p. 291-300.
128. Wood, M.J., et al., *Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags*. J Clin Pharm Ther, 1990. **15**(4): p. 279-89.
129. Xu, Q., et al., *Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions*. J Am Pharm Assoc (Wash), 1999. **39**(4): p. 509-13.
130. Xu, Q.A., et al., *Stability of thiotepa (lyophilized) in 5% dextrose injection at 4 and 23 degrees C*. Am J Health Syst Pharm, 1996. **53**(22): p. 2728-30.
131. Yuan, P., et al., *Compatibility and stability of vincristine sulfate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide phosphate in 0.9% sodium chloride injection*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(7): p. 594-8.
132. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical and chemical stability of etoposide phosphate solutions*. J Am Pharm Assoc (Wash), 1999. **39**(2): p. 146-50.
133. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical and chemical stability of pemetrexed in infusion solutions*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(6): p. 1082-5.
134. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical and chemical stability of pemetrexed solutions in plastic syringes*. Ann Pharmacother, 2005. **39**(12): p. 2026-8.
135. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical instability of frozen pemetrexed solutions in PVC bags*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(7-8): p. 1289-92.
136. Zhang, Y., et al., *Physical and chemical stability of methotrexate sodium, cytarabine, and hydrocortisone sodium succinate in Elliot's B solution*. Hosp Pharm, 1996. **31**: p. 965-70.
137. Zieske, P.A., et al., *Characterization of cisplatin degradation as affected by pH and light*. Am J Hosp Pharm, 1991. **48**(7): p. 1500-6.

STABILITÉ DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX INJECTABLES APRÈS RECONSTITUTION ET DILUTION

Résumé de la thèse

Afin de réaliser la préparation des médicaments anticancéreux, il est nécessaire de disposer des données de stabilité fiables pour garantir la qualité des médicaments administrés et optimiser les coûts de préparation. Il est nécessaire de distinguer la stabilité microbiologique de la stabilité physico-chimique. Dans ce travail, nous nous intéresserons uniquement à la stabilité physico-chimique considérant que la préparation est réalisée en conditions d'asepsie et conditionnée de manière étanche jusqu'à l'administration.

Plusieurs paramètres influencent une stabilité tels que la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution, la concentration finale du principe actif, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière) et le contenant final.

En l'absence de référentiel actualisé sur cette stabilité, il nous est apparu utile réaliser un document de synthèse interne.

Des études de stabilité se rapportant à 61 molécules (correspondant à 122 médicaments dont 50 génériques) ainsi que trois bases de données reconnues (Stabilis 3, Handbook, Husson) ont été analysées. L'objectif de ce travail est de présenter la synthèse de l'ensemble de ces données et de proposer pour chacune des molécules un graphique récapitulatif.

Ce travail permettra la mise à jour des données utilisées quotidiennement dans l'UBCO et de répondre rapidement à diverses questions de stabilité. Cette analyse constitue un véritable outil de travail pour les unités centralisées.

Mots clefs : Stabilité – Anticancéreux – Anticorps monoclonaux – Reconstitution – Dilution

Jury

PRESIDENT :

Mme le Professeur Marie Claude VIAUD-MASSUARD, UFR Pharmacie - Tours

MEMBRES :

Mr le Docteur Jean François TOURNAMILLE, PH Pharmacie - CHRU Tours

Mr le Professeur William COUET, UFR Pharmacie - Poitiers

Melle le Docteur Caroline DARTIGEAS, PH Hématologie et Thérapie Cellulaire – CHRU Tours

Mme le Docteur Hélène BLASCO-RESPAUD, AHU Biochimie - CHRU Tours

Soutenue le 20 Octobre 2008 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Tours