

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTOLAK®

Crème de fluoro-uracile

fluoro-uracile à 4 % (p/p) (sous forme de fluoro-uracile sodique)

Topique

Norme interne

Antinéoplasique topique

L01BC02

Fabricant :  
Hill Dermaceuticals, Inc.  
2650 South Mellonville Ave.  
Sanford, Floride  
États-Unis 32773  
www.hillderm.com

Date de rédaction :  
31 janvier 2019

Distributeur au Canada :  
Hill Dermaceuticals, Inc.  
3045 Southcreek Road, unité n° 4  
Mississauga (Ontario) L4X 2X6  
Canada

Numéro de contrôle : 211768

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
3.1 Considérations posologiques .....	4
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
3.3 Administration .....	5
3.4 Dose oubliée.....	5
<b>4 SURDOSAGE.....</b>	<b>5</b>
<b>5 PRÉSENTATION, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
6.1 Populations particulières .....	7
6.1.1 Femmes enceintes .....	7
6.1.2 Femmes qui allaitent .....	8
6.1.3 Enfants.....	8
6.1.4 Personnes âgées.....	8
6.1.5 Femmes aptes à procréer .....	8
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>8</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament.....	8
7.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques.....	9
7.3 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation.....	10
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu.....	10
8.2 Interactions médicament-médicament .....	11
8.3 Interactions médicament-aliment.....	11
8.4 Interactions médicament-herbe médicinale .....	11
8.5 Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire .....	11
8.6 Effets du médicament sur le mode de vie .....	11
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>12</b>
9.1 Mode d'action .....	12
9.2 Pharmacocinétique.....	12
<b>10 STABILITÉ, CONSERVATION ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>13</b>
<b>11 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>14</b>
<b>12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>14</b>
<b>13 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>15</b>
<b>14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>

14.1	Carcinogénèse, mutagénèse, diminution de la fertilité .....	18
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>		<b>20</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Tolak<sup>®</sup> (crème de fluoro-uracile) à 4 % (p/p) est indiqué pour le traitement topique des lésions de kératose actinique (KA) sur le visage, les oreilles et/ou le cuir chevelu.

#### **1.1 Enfants**

La kératose actinique ne s'observe généralement pas chez l'enfant, sauf en présence de maladies génétiques rares. Tolak<sup>®</sup> n'est pas destiné aux enfants. Comme l'innocuité et l'efficacité de Tolak<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez l'enfant, Santé Canada n'a pas homologué l'emploi du produit dans cette population (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Enfants [6.1.3]).

#### **1.2 Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez le patient âgé (voir la section ESSAIS CLINIQUES [13]). Les 403 sujets traités par Tolak<sup>®</sup> lors des essais cliniques avaient en moyenne 68 ans; 61 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus et 28 %, 75 ans ou plus.

Tant lors des essais cliniques qu'en pratique, l'innocuité et l'efficacité se sont généralement révélées comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Cela dit, on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au médicament.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Tolak<sup>®</sup> est contre-indiqué :

- Durant la grossesse (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes enceintes [6.1.1]).
- Chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [6]).
- En cas d'hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la préparation.

### **3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **3.1 Considérations posologiques**

- Tolak<sup>®</sup> est réservé à un usage topique.
- Tolak<sup>®</sup> ne convient pas à l'administration ophtalmique, orale ni vaginale.
- Ne pas couvrir la région traitée par Tolak<sup>®</sup> d'un pansement occlusif ou hermétique.
- Tolak<sup>®</sup> peut sensibiliser la peau au soleil et causer de graves coups de soleil.

### 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Appliquer Tolak® 1 fois par jour en couche mince sur toutes les lésions du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu, en massant doucement pour faire pénétrer la crème uniformément. Le traitement doit durer 4 semaines, pourvu qu'il soit toléré.

Santé Canada n'a pas homologué l'emploi du produit chez l'enfant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Enfants [6.1.3]).

### 3.3 Administration

Appliquer Tolak® sur les lésions de kératose actinique et la peau les entourant, 1 fois par jour pendant 4 semaines. Éviter le contour des yeux, l'intérieur des narines, de la bouche ou d'autres muqueuses, où la crème pourrait causer de l'inflammation et des ulcères.

Directives d'application :

- Nettoyer, rincer et sécher doucement les régions à traiter.
- Appliquer une mince couche de Tolak® sur les régions à traiter.
- Masser doucement afin de faire pénétrer la crème uniformément.
- Éviter le contact avec d'autres parties du corps et la peau d'autres personnes.
- Après avoir appliqué Tolak®, se laver les mains à fond.

### 3.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il n'est pas nécessaire de la compenser. Omettre la dose oubliée et procéder à l'application suivante à l'heure habituelle.

## 4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de 5-FU topique n'a été signalé. Un rapport publié décrit l'application, sur le corps entier, de 5-FU chez 2 patients ayant un cancer de la peau de grande étendue autre qu'un mélanome. Le traitement a entraîné douleur et surinfection, mais les auteurs considèrent qu'il a été efficace dans les deux cas.

En cas d'ingestion accidentelle, communiquer avec le centre antipoison local ou se rendre aux urgences d'un hôpital immédiatement, même en l'absence de symptômes.

## 5 PRÉSENTATION, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Présentation/ Teneur/Composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème/4 % (p/p)/ fluoro-uracile (sous forme de fluoro-uracile sodique)	Acide citrique anhydre, acide stéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, Arlacel 165, eau purifiée, glycérine, huile d'arachide, hydroxyde de sodium, hydroxytoluène butylé, méthyl gluceth-10, méthylparabène, myristate d'isopropyle et propylparabène

Tolak<sup>®</sup> est offert en tubes d'aluminium de 40 g.

## **6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Effets indésirables à l'endroit de l'application**

L'emploi de fluoro-uracile topique pour le traitement de la kératose actinique du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu a entraîné des effets indésirables à l'endroit de l'application (érythème, desquamation/sécheresse, œdème, formation d'une croûte, érosions, sensation de picotement/brûlure et prurit) chez presque tous les patients (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques [7.2]). Lors des essais cliniques sur Tolak<sup>®</sup>, l'irritation à l'endroit de l'application s'est résorbée dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Tolak<sup>®</sup> ne doit pas entrer en contact avec les yeux, l'intérieur des narines, de la bouche ou d'autres muqueuses, car il pourrait causer localement une irritation, une inflammation et des ulcères.

### **Toxicité embryofœtale**

On a signalé des fausses-couches et des anomalies congénitales (fente labiale et palatine, entre autres) après l'exposition à une préparation topique ou parentérale de fluoro-uracile pendant la grossesse. En outre, des fausses-couches et des cas de communication interventriculaire sont survenus lors de l'application topique de fluoro-uracile sur les muqueuses pendant la grossesse (Tolak<sup>®</sup> ne doit pas être appliqué sur les muqueuses). Au cours d'études chez l'animal, l'administration parentérale de fluoro-uracile à des doses sous-thérapeutiques s'est révélée tératogène et parfois létale pour l'embryon et le fœtus. Tolak<sup>®</sup> est donc contre-indiqué pendant la grossesse (voir la section CONTRE-INDICATIONS [2]).

Toute femme apte à procréer doit passer un test de grossesse avant d'amorcer le traitement par Tolak<sup>®</sup> et utiliser une méthode contraceptive efficace pendant ce dernier (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières [6.1] et Femmes aptes à procréer [6.1.5]).

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des préparations topiques de fluoro-uracile ont été associées à des cas de dermatite de contact allergique (réaction d'hypersensibilité retardée). Presque tous les patients qui utilisent du fluoro-uracile topique pour traiter une kératose actinique présentent des réactions indésirables à l'endroit de l'application (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation [7.3]). Cependant, en cas de prurit sévère ou d'eczéma à l'endroit de l'application ou à distance, il faut soupçonner une réaction d'hypersensibilité retardée.

Tout patient qui présente des signes d'hypersensibilité doit cesser d'utiliser Tolak<sup>®</sup> sur-le-champ et communiquer avec son professionnel de la santé.

Tolak<sup>®</sup> contient de l'huile d'arachide. L'huile d'arachide utilisée est soumise à un test de détection des protéines résiduelles reposant sur l'analyse des acides aminés; le critère d'acceptation pour la concentration totale de protéines est d'au plus 0,5 partie par million. Les médecins doivent néanmoins faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent Tolak<sup>®</sup> à des personnes qui présentent une sensibilité aux arachides (voir la section CONTRE-INDICATIONS [2]).

### **Effets indésirables ophtalmiques**

Des troubles cornéens et conjonctivaux sont survenus lors de l'application topique de fluoro-uracile (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation [7.3]). Ne pas appliquer autour des yeux. Afin d'éviter tout contact avec les yeux ou la région périoculaire pendant ou après l'application, le patient doit se laver les mains à fond après l'application de Tolak<sup>®</sup>. En cas d'exposition accidentelle, rincer les yeux à grande eau et obtenir des soins médicaux sans délai.

### **Photosensibilité**

Le fluoro-uracile topique peut provoquer des réactions de photosensibilité, y compris de graves coups de soleil. Le patient doit s'exposer le moins possible aux rayons ultraviolets (soleil, lampes solaires et lits de bronzage) pendant le traitement par Tolak<sup>®</sup> et immédiatement après, car les réactions de photosensibilité pourraient être amplifiées.

### **Toxicité chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**

Tolak<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé en cas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD; voir la section CONTRE-INDICATIONS [2]). Une toxicité générale à risque mortel a été signalée lors de l'utilisation topique de fluoro-uracile chez un patient ayant un déficit en DPD. Les symptômes de toxicité grave comprenaient des douleurs abdominales sévères dans la région gastrique, une diarrhée sanglante, des vomissements, de la fièvre et des frissons. L'examen physique a révélé une stomatite, une éruption cutanée érythémateuse, une neutropénie et une thrombopénie, ainsi qu'une inflammation de l'œsophage, de l'estomac et du grêle.

Le fluoro-uracile est largement catabolisé par l'enzyme DPD. Un déficit en DPD peut donc accroître la présence de fluoro-uracile dans la voie anabolique, ce qui perturbe la synthèse de l'ADN et de l'ARN; il en résulte une stimulation de l'activité cytotoxique et une hausse du risque d'effets toxiques (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique [9.2]). Par conséquent, Tolak<sup>®</sup> est contre-indiqué en cas de déficit en DPD.

La survenue de symptômes de toxicité générale commande l'arrêt du traitement par Tolak<sup>®</sup>.

## **6.1 Populations particulières**

### **6.1.1 Femmes enceintes**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de Tolak<sup>®</sup> chez la femme enceinte. Or, comme le fluoro-uracile est tératogène chez l'humain (agent de catégorie X), Tolak<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir la section CONTRE-INDICATIONS [2]).

On a signalé des fausses-couches et des anomalies congénitales (fente labiale et palatine, entre autres) après l'exposition à une préparation topique ou parentérale de fluoro-uracile pendant la grossesse. En outre, des fausses-couches et des cas de communication interventriculaire sont survenus lors de l'application topique de fluoro-uracile sur les muqueuses pendant la grossesse (Tolak<sup>®</sup> ne doit pas être appliqué sur les muqueuses).

Dans le cadre d'études sur la reproduction menées chez l'animal, l'administration parentérale de fluoro-uracile à des doses inférieures à celle habituellement administrée chez l'humain par voie intraveineuse a eu des effets toxiques pour l'embryon et le fœtus (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [6] – Toxicité embryofœtale et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE [14]).

### 6.1.2 Femmes qui allaitent

Tolak<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite ou prévoit allaiter. On ignore si le médicament est excrété dans le lait humain. Or, comme de nombreux médicaments le sont, et qu'une certaine quantité de fluoro-uracile est absorbée dans la circulation après l'administration topique, il existe un risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité. Il faut donc choisir entre l'allaitement et la poursuite du traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 6.1.3 Enfants

La kératose actinique ne s'observe généralement pas chez l'enfant, sauf en présence de maladies génétiques rares. Tolak<sup>®</sup> n'est pas destiné aux enfants. Comme l'innocuité et l'efficacité de Tolak<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez l'enfant, Santé Canada n'a pas homologué l'emploi du produit dans cette population.

### 6.1.4 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez le patient âgé (voir la section ESSAIS CLINIQUES [13]). Les 403 sujets traités par Tolak<sup>®</sup> lors des essais cliniques avaient en moyenne 68 ans; 61 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus et 28 %, 75 ans ou plus.

Tant lors des essais cliniques qu'en pratique, l'innocuité et l'efficacité se sont généralement révélées comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Cela dit, on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au médicament.

### 6.1.5 Femmes aptes à procréer

Cette catégorie comprend toute femme :

- ayant ses règles;
- aménorrhéique mais pas encore ménopausée (la ménopause doit être objectivée sur le plan clinique); **OU**
- en périménopause.

Toute femme apte à procréer doit passer un test de grossesse avant d'amorcer le traitement par Tolak<sup>®</sup> et utiliser une méthode contraceptive efficace pendant celui-ci, ainsi que pendant 1 mois après l'application de la dernière dose.

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants sont exposés plus en détail à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6) :

- Effets indésirables à l'endroit de l'application
- Toxicité embryofœtale
- Réactions d'hypersensibilité
- Effets indésirables ophtalmiques
- Photosensibilité

- Toxicité chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (voir aussi la section CONTRE-INDICATIONS [2]).

## 7.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les données exposées ci-après portent sur 397 sujets atteints de kératose actinique qui ont reçu Tolak<sup>®</sup> lors d'études comparatives avec excipient de phase III (essais 1 et 2). La population était âgée de 33 à 94 ans, constituée d'hommes à 80 % et presque entièrement caucasienne. La plupart des sujets ont utilisé Tolak<sup>®</sup> 1 fois par jour pendant 4 semaines. Lors des essais 1 et 2, 12 % des sujets sous Tolak<sup>®</sup> et 4 % de ceux sous excipient ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables. Il s'agissait d'effets indésirables à l'endroit de l'application dans la majorité des cas, et d'effets indésirables ophtalmiques chez 3 sujets (1 cas d'œdème périorbitaire et 2 cas d'irritation oculaire).

Les effets indésirables signalés le plus souvent au cours des essais cliniques sur Tolak<sup>®</sup> – tant durant les 4 semaines de traitement que durant les 4 semaines suivantes – étaient des réactions d'intolérance : érythème, desquamation/sécheresse, œdème, formation de croûtes, érosions, sensation de picotement/brûlure et prurit. Ces effets découlent sans doute de l'action pharmacologique du 5-fluoro-uracile sur les lésions de kératose actinique. Les réactions locales tendaient à s'intensifier au fil des 4 semaines du traitement, atteignant généralement leur pic vers la 4<sup>e</sup> semaine, pour ensuite se résorber dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Le Tableau 1 expose le nombre et le pourcentage de sujets ayant présenté une réaction indésirable à l'endroit de l'application lors d'au moins une visite de suivi au cours des essais.

**Tableau 1 : Nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une réaction indésirable à l'endroit de l'application lors du traitement par Tolak<sup>®</sup> (essais cliniques 1 et 2)**

Réaction indésirable/ Sévérité	Tolak <sup>®</sup> N = 397 n (%)		Excipient N = 120 n (%)	
	Cas légers, modérés ou sévères	Cas sévéres seulement	Cas légers, modérés ou sévères	Cas sévéres seulement
Érythème	394 (99 %)	174 (44 %)	102 (85 %)	0 (0 %)
Desquamation/sécheresse	377 (95 %)	94 (24 %)	99 (83 %)	0 (0 %)
Croûte	346 (87 %)	87 (22 %)	46 (38 %)	0 (0 %)
Prurit	337 (85 %)	65 (16 %)	46 (38 %)	1 (1 %)
Sensation de picotement/ brûlure	346 (87 %)	101 (25 %)	42 (35 %)	0 (0 %)
Œdème	275 (69 %)	30 (8 %)	11 (9 %)	0 (0 %)
Érosions	271 (68 %)	44 (11 %)	14 (12 %)	0 (0 %)

Les effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités par Tolak<sup>®</sup> étaient surtout des réactions à l'endroit de l'application : irritation, douleur, érosion et inflammation. Les autres effets indésirables liés au traitement ont été les troubles oculaires (irritation et œdème oculaires) et l'insomnie.

D'après les données de l'essai 1, une étude comparative rigoureuse menée à double insu avec randomisation chez des sujets atteints de kératose actinique, l'innocuité de Tolak<sup>®</sup> s'est révélée semblable à celle d'Efudex. L'incidence globale des effets indésirables dans la population d'évaluation de l'innocuité de Tolak<sup>®</sup> (n = 348) et celle des effets indésirables dans la population d'évaluation de l'innocuité d'Efudex (n = 342) étaient comparables (34 % et 36 %, respectivement). Les manifestations d'intolérance (érythème, desquamation/sécheresse, formation d'une croûte, prurit, sensation de picotement/brûlure, œdème et érosions) ont été exclues du calcul de l'incidence. Les effets indésirables, classés par appareil ou système selon la terminologie MedDRA (version 9.0), se déclinaient comme suit : troubles généraux et réactions indésirables à l'endroit de l'application, 16 % et 21 % sous Tolak<sup>®</sup> et Efudex, respectivement; infections et infestations, 6 % et 7 %, respectivement. Tous les autres effets indésirables, tant spécifiques que regroupés par appareil ou système, ont été signalés chez ≤ 2 % des sujets sous Tolak<sup>®</sup>. Ces données reflètent la faible absorption systémique du fluoro-uracile après l'application dermique de Tolak<sup>®</sup> (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique [9.2]).

### 7.3 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

On a signalé les effets indésirables suivants après la commercialisation du fluoro-uracile topique. Comme ces effets sont signalés volontairement et qu'ils surviennent au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ni de déterminer s'il existe une relation causale avec l'exposition au médicament.

**Troubles sanguins et lymphatiques** : leucocytose, pancytopenie, thrombopénie, éosinophilie, neutrophiles avec granulation toxique.

**Troubles oculaires** : trouble cornéen, trouble conjonctival, irritation de l'œil, conjonctivite, larmoiement.

**Troubles gastro-intestinaux** : stomatite.

**Troubles généraux et affections à l'endroit de l'application** : goût de médicament.

**Infections et infestations** : herpès.

**Néoplasmes** : leucémie lymphoïde chronique, cancer de la peau autre qu'un mélanome.

**Troubles du système nerveux** : insomnie, irritabilité.

**Troubles psychiatriques** : détresse émotionnelle.

**Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : vésication, dermatite de contact allergique, photosensibilité, douleur, cicatrice, irritation, éruption cutanée, ulcération, hyperpigmentation, alopecie, pemphigoïde bulleuse, ichthyose, suppuration, enflure, gêne, sensibilité au toucher, télangiectasie, urticaire.

## 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 8.1 Aperçu

Ont été exclus des études sur Tolak<sup>®</sup> la plupart des sujets sous corticothérapie générale, immunosuppresseurs et immunomodulateurs, de même que ceux qui utilisaient des rétinoïdes, des stéroïdes topiques ou des produits à base d'acide glycolique ou alpha-hydroxylés ou qui

recevaient des peelings chimiques sur les régions à traiter. Aucun des essais cliniques n'a porté expressément sur les interactions médicamenteuses.

## **8.2 Interactions médicament-médicament**

Après l'application topique de Tolak<sup>®</sup>, les concentrations systémiques de fluoro-uracile semblent faibles. Il est donc improbable, dans des circonstances normales, qu'elles influent de manière significative sur la pharmacocinétique d'autres médicaments administrés par voie générale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique [9.2]). Vu la survenue d'effets toxiques généraux ayant menacé le pronostic vital chez un patient ayant un déficit en DPD lors de l'utilisation de fluoro-uracile topique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [6]), l'emploi concomitant de substances qui réduisent l'activité de cette enzyme (p. ex., capécitabine, brivudine, sorivudine et interféron- $\alpha$ ) est déconseillé, car il pourrait causer une hausse marquée des concentrations systémiques de fluoro-uracile et, partant, des effets toxiques (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [6] et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique [9.2]).

L'administration de fluoro-uracile ou de ses promédicaments par voie générale semble stimuler l'activité – et donc intensifier les effets indésirables – de substrats de la CYP2C9 tels que la warfarine et la phénytoïne. On a observé des complications hémorragiques lors de l'administration concomitante de warfarine, et des symptômes d'intoxication à la phénytoïne avec la prise concomitante de celle-ci. Il faut garder à l'esprit le risque d'interaction entre Tolak<sup>®</sup> et les substrats de la CYP2C9, surtout ceux dont l'indice thérapeutique est faible.

Les interactions entre Tolak<sup>®</sup> et d'autres agents administrés par voie générale pourraient être plus prononcées en présence d'un déficit en DPD. Si l'on soupçonne un tel déficit, il faut tenir compte du fait qu'une fois absorbé dans la circulation générale, le fluoro-uracile pourrait interagir avec des médicaments qui sont administrés en même temps. De même, il faut envisager la possibilité d'un déficit en DPD lorsque l'on soupçonne la présence d'interactions médicamenteuses.

La leucovorine accroît l'effet inhibiteur du fluoro-uracile sur l'enzyme thymidylate synthase, et peut ainsi amplifier l'action et la toxicité du fluoro-uracile. Cela dit, la pertinence de cette interaction est sans doute minime dans le cas de Tolak<sup>®</sup>, étant donné la faible absorption systémique du produit après son application topique.

## **8.3 Interactions médicament-aliment**

On n'a pas évalué l'existence d'interactions avec des aliments.

## **8.4 Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas évalué l'existence d'interactions avec des herbes médicinales.

## **8.5 Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire**

On n'a pas évalué si le produit influait sur les résultats d'épreuves de laboratoire.

## **8.6 Effets du médicament sur le mode de vie**

On n'a pas évalué si le médicament influait sur le mode de vie.

## 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 9.1 Mode d'action

Le fluoro-uracile exerce ses effets selon au moins trois mécanismes connus. D'abord par l'action inhibitrice de son métabolite, le monophosphate de fluoro-désoxyuridine, sur l'enzyme thymidylate synthase, qui catalyse la conversion d'uridylate en thymidylate. La formation de la thymidine, un acide nucléique essentiel à la synthèse de l'ADN, s'en trouve ainsi inhibée. Puis, par incorporation erronée de triphosphate de fluoro-désoxyuridine dans l'ADN, qui vient endommager l'ADN. Enfin, par incorporation erronée de triphosphate de fluoro-uridine dans l'ARN, ce qui perturbe la fonction de l'ARN. Ces effets néfastes sur l'ADN et l'ARN sont particulièrement marqués dans les cellules à croissance rapide, qui incorporent plus rapidement le fluoro-uracile. Le fluoro-uracile agirait en outre contre les virus pouvant être en cause dans la kératose actinique.

### 9.2 Pharmacocinétique

**Absorption :** L'absorption dermique et transdermique du fluoro-uracile dépend de la concentration et de la composition du produit, de même que de l'état de la peau traitée (saine ou lésée). En général, l'absorption systémique du fluoro-uracile, y compris dans le cas de Tolak<sup>®</sup>, semble lente après l'application dermique.

On a mené une étude sur l'absorption systémique de Tolak<sup>®</sup> auprès de 21 patients ayant au moins 3 lésions de kératose actinique (de diamètre  $\geq 4$  mm). La concentration plasmatique de 5-fluoro-uracile a été mesurée 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 et 24 heures après l'application de la dernière dose d'un traitement de 4 semaines sur toute la région des lésions à traiter : joue gauche, joue droite, menton et front, cuir chevelu (chauve) et oreilles droite et gauche. Ainsi, si la lésion cible était sur la joue gauche, Tolak<sup>®</sup> était appliqué en couche mince sur toute la joue gauche.

Après le traitement par Tolak<sup>®</sup>, les taux de 5-fluoro-uracile étaient indécélables dans tous les échantillons de plasma chez 8 patients (la limite inférieure de quantification était de 1,00 ng/mL). Chez les patients affichant des taux mesurables, les taux les plus élevés ont été notés environ 1 heure après l'application. La concentration maximale moyenne de 5-FU dans le plasma ( $\pm$  écart-type) s'est chiffrée à 3,66 ( $\pm$  1,58) ng/mL (extrêmes de 1,11 et 7,35 ng/mL).

**Distribution :** Après son absorption systémique, le fluoro-uracile diffuse dans tous les tissus du corps, y compris le tissu cérébral. Après application dermique topique, on s'attend que la distribution de Tolak<sup>®</sup> dans les tissus autres que la peau soit faible, vu l'absorption systémique minime du produit.

**Métabolisme :** Le fluoro-uracile est transformé en trois métabolites actifs : le monophosphate de fluoro-désoxyuridine, qui inhibe l'enzyme thymidylate synthase; le triphosphate de fluoro-désoxyuridine, qui peut être incorporé dans l'ADN; et le triphosphate de fluoro-uridine, qui peut être incorporé dans l'ARN (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Mode d'action [9.1]). Le fluoro-uracile est également catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) Il en résulte la formation de produits de dégradation inactifs (CO<sub>2</sub>, urée,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine). L'absence de DPD empêche la formation de ces métabolites, ce qui accroît la concentration – et la toxicité systémique potentiellement mortelle – du fluoro-uracile (voir les sections CONTRE-INDICATIONS [2] et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [6] – Toxicité chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine

déshydrogénase).

**Excrétion** : On ignore quel pourcentage de fluoro-uracile est éliminé par voie générale après l'administration dermique topique de Tolak<sup>®</sup>. L'élimination systémique s'effectue principalement dans l'urine, sous forme de produits de dégradation (urée et  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine), et, dans une moindre mesure, sous forme inchangée. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination du fluoro-uracile et des métabolites qui demeurent sur la peau ou sont absorbés dans la peau, sans atteindre la circulation générale.

## 10 STABILITÉ, CONSERVATION ET ÉLIMINATION

Conserver Tolak<sup>®</sup> entre 20 et 25 °C. Ne pas congeler.

Conservé dans les conditions prescrites, Tolak<sup>®</sup> demeure stable pendant 24 mois.

Les médicaments inutilisés ne doivent pas être jetés dans les toilettes ou l'évier ni avec les ordures ménagères.

## 11 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

- Ne pas congeler Tolak<sup>®</sup>.
  - Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur le tube.
- Garder Tolak<sup>®</sup> et tout autre médicament hors de la portée des enfants.**

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

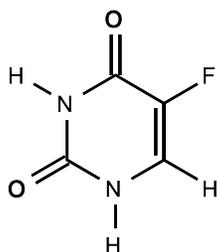
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : fluoro-uracile

Nom chimique : 5-fluoro-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione

Formule et masse moléculaires : C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et 130,1

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- (a) **Aspect physique (p. ex. apparence, couleur, état physique) :**  
Poudre cristalline blanche ou presque blanche
- (b) **Forme physique (p. ex. forme polymorphe, solvate, hydrate) :**  
Aucune possibilité de polymorphisme
- (c) **Solubilité (p. ex. dans les solvants courants, profil de solubilité en milieu aqueux/non aqueux) :** Modérément soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (à 96 %); pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.
- (d) **Valeurs du pH et du pKa :**  
pKa1 : 8,0 ± 0,1  
pKa2 : 13,0 ± 0,1  
pH : 4,5 à 5 (0,5 g/50 mL d'H<sub>2</sub>O)
- (e) **Autres (p. ex. coefficients de partage, points de fusion ou d'ébullition, rotation optique, indice de réfraction [pour un liquide], hygroscopicité, absorption maximale des rayons UV et absorptivité molaire) :**  
Point de fusion : 280 °C – 284 °C  
Chiralité : aucune possibilité d'isomérisation; aucune activité optique  
Hygroscopicité : non hygroscopique.

### 13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de Tolak<sup>®</sup> ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques rigoureuses menées à double insu (essai 1 et essai 2). L'essai 1 visait à comparer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement de 4 semaines par Tolak<sup>®</sup> à 4 % (p/p) 1 fois par jour à celles des agents suivants : 1) crème Efudex<sup>®</sup> à 5 % 2 fois par jour; 2) excipient de Tolak<sup>®</sup> 1 fois par jour; et 3) excipient de comparaison 2 fois par jour. Quant à l'essai 2, il comparait l'efficacité et l'innocuité de l'application de Tolak<sup>®</sup> à 4 % (p/p) ou de son excipient 1 fois par jour. Les sujets des deux études avaient au moins 5 lésions de KA jamais traitées sur le visage, les oreilles et/ou le cuir chevelu, dont le plus grand diamètre mesurait au moins 4 mm de diamètre, qui n'étaient ni hypertrophiques, ni hyperkératosiques, et dont la taille ne faisait pas plus de 1 cm. La présence de lésions de kératose actinique siégeant dans des régions hyperkératosiques ou contenant des lésions suspectées d'être un carcinome épidermoïde était un critère d'exclusion. On a évalué les lésions, de même que la survenue d'effets indésirables et la tolérabilité (sévérité de l'érythème, de la desquamation/sécheresse, de la formation de croûtes, du prurit, de la sensation de picotement/brûlure, de l'œdème et des érosions), au départ, ainsi qu'aux semaines 1 et 2 (durant le traitement), à la semaine 4 (fin du traitement), puis aux semaines 6 et 8 (2 et 4 semaines après la fin du traitement).

Les sujets ont appliqué le médicament attribué (Tolak<sup>®</sup> ou excipient) sur l'ensemble de la région entourant les lésions cibles (visage et/ou oreilles et/ou cuir chevelu) 1 fois par jour pendant 4 semaines, selon les directives prescrites. Les sujets qui recevaient des traitements ou des médicaments dont l'effet pouvait fausser les résultats de l'étude ont été exclus. On a évalué l'effet du traitement 4 semaines après l'application de la dernière dose. Les patients étaient presque tous caucasiens, et âgés en moyenne de 68 ans (extrêmes de 33 et de 89 ans). Dans l'essai 1, le nombre moyen de lésions de KA était de 14,4 dans le groupe Tolak<sup>®</sup> et de 16,2 dans le groupe excipient; dans l'essai 2, il était de 19,2 et de 23,2, respectivement.

Les tableaux 2 et 3 résument les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population des essais 1 et 2, et le tableau 4 décrit la répartition des sujets (essais 1 et 2 combinés).

**Tableau 2 : Caractéristiques démographiques : population évaluée pour l'innocuité (essais 1 et 2 combinés)**

Caractéristique	Tolak® à 4 % (p/p) (N = 397)	Excipient (N = 120)
<b>Âge, ans</b>		
Moyenne	67,7	67,6
Médiane	68,0	69,6
Écart-type	10,0	10,8
Extrêmes	36,7 – 88,9	33,5 – 87,8
<b>Sexe, n (%)</b>		
Masculin	322 (81)	104 (87)
Féminin	75 (19)	16 (13)
<b>Ethnicité, n (%)</b>		
Hispanique/latine	15 (4)	1 (1)
Non hispanique/latine	382 (96)	119 (99)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	392 (99)	120 (100)
Noire/afro-américaine	0	0
Asiatique	0	0
Amérindienne/autochtone de l'Alaska	1 (< 1)	0
Indigène hawaïenne/insulaire du Pacifique	0	0
Autre	4 (1)	0
<b>Phototype de peau, n (%)</b>		
I	88 (22)	19 (16)
II	194 (49)	60 (50)
III	99 (25)	36 (30)
IV	13 (3)	4 (3)
V	3 (1)	1 (1)
VI	0	0

**Tableau 3 : Analyse des caractéristiques pathologiques initiales : population évaluée pour l'innocuité (essais 1 et 2 combinés)**

	Tolak® % (n/N)	Excipient % (n/N)
	(N = 397)	(N = 120)
Nombre total de lésions		
Moyenne	15,1	19,1
Médiane	11,0	14,0
Écart-type	11,6	16,9
Extrêmes	5,0 – 83,0	5,0 – 90,0
Atteinte initiale		
Légère (5-10 lésions)	181 (46 %)	43 (36 %)
Modérée (11-25 lésions)	162 (41 %)	55 (46 %)
Sévère (> 25 lésions)	54 (14 %)	22 (18 %)

**Tableau 4 : Devenir des sujets (essais 1 et 2 combinés)**

	<b>Tolak®</b>	<b>Excipient</b>
<b>Population totale</b>		
<b>Nombre de sujets admis</b>	<b>403</b>	<b>120</b>
Nombre de sujets exclus des analyses en intention de traiter	0	0
Nombre de sujets inclus dans les analyses en intention de traiter	403	120
Nombre de sujets exclus des analyses de l'innocuité	6	0
Nombre de sujets inclus dans les analyses de l'innocuité	397	120
	<b>Tolak® (N = 403)</b>	<b>Excipient (N = 120)</b>
Nombre de sujets ayant achevé la phase de traitement de l'étude	341	116
Motif de retrait de la phase de traitement		
Échec du traitement	0	0
Effets indésirable	46	4
Décision du sujet	11	0
Non-observance	1	0
Perte de vue lors du suivi	1	0
Grossesse	0	0
Autre	2	0
Non déclaré	1	0
Nombre de sujets ayant achevé l'étude	386	113
Motif de retrait de l'étude		
Échec du traitement	0	0
Effets indésirable	2	3
Décision du sujet	10	2
Non-observance	1	0
Perte de vue lors du suivi	3	0
Grossesse	0	0
Autre	1	2

On trouve dans le Tableau 5 le nombre et le pourcentage de sujets dont les lésions de kératose actinique ont disparu complètement (100 %) ou se sont améliorées d'au moins 75 %.

**Tableau 5 : Sujets dont les lésions de kératose actinique avaient disparu complètement ou s'étaient améliorées d'au moins 75 % 4 semaines après le traitement**

	Tolak® % (n/N)	Excipient % (n/N)	Valeur de p
Disparition complète des lésions de kératose actinique			
Essai 1	54 % (192/353)	4 % (3/70)	< 0,001
Essai 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	0,004
Amélioration d'au moins 75 % des lésions de kératose actinique			
Essai 1	80 % (284/353)	7 % (5/70)	< 0,001
Essai 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)	< 0,001

L'examen des données stratifiées selon l'âge (< 68 ans vs ≥ 68 ans) et le sexe n'a pas fait ressortir de différences entre les sous-groupes quant à la réponse au traitement par Tolak®. Par ailleurs, le nombre de sujets non caucasiens n'était pas suffisant pour faire ressortir des différences entre les races.

## 14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### 14.1 Carcinogénèse, mutagenèse, diminution de la fertilité

Aucune étude adéquate de longue durée n'a porté sur la carcinogénèse du fluoro-uracile chez l'animal. L'ingrédient actif de Tolak®, le fluoro-uracile, a eu des effets mutagènes lors d'épreuves *in vitro* et *in vivo*, et a diminué la fertilité lors d'études *in vivo* chez l'animal.

Le fluoro-uracile s'est montré carcinogène lors de trois épreuves de transformation maligne *in vitro*. L'inoculation de cellules morphologiquement transformées, issues de cellules embryonnaires de souris (C3H/10T<sup>1/2</sup>, clone 8), à des souris syngéniques immunodéprimées a entraîné la formation de tumeurs.

Bien qu'aucun signe d'activité mutagène n'ait été observé lors de trois études faisant appel au test d'Ames, le fluoro-uracile s'est révélé mutagène lors d'un test de recombinaison sur *Bacillus subtilis* (*survival count rec-assay with Bacillus subtilis*) et d'un test de mutation sur drosophile (*Drosophila wing-hair spot test*). Le fluoro-uracile a produit de petites mutations chez *Saccharomyces cerevisiae*, et donné des résultats positifs au test du micronoyau dans des cellules de moelle osseuse de souris mâles.

Dans des fibroblastes de hamster chinois, le fluoro-uracile s'est avéré clastogène *in vitro* à des concentrations de 1,0 et de 2,0 µg/mL, entraînant des lacunes, des cassures et des échanges de chromatides. Dans des lymphocytes humains, il a augmenté l'échange de chromatides sœurs *in vitro*. En outre, on a noté une augmentation des aberrations chromosomiques numériques et structurales dans les lymphocytes circulants de patients sous 5-fluoro-uracile.

Administré par voie parentérale à des doses inférieures à la dose usuelle administrée par voie intraveineuse chez l'humain (12 mg/kg), le fluoro-uracile s'est révélé tératogène chez la souris, le rat et le hamster. Les pires effets tératogènes ont été observés chez la souris après l'injection intrapéritonéale de doses uniques de 10 à 40 mg/kg (dose équivalente chez l'humain [DEH] : de 0,8 à 3,2 mg/kg) le 10<sup>e</sup> ou le 12<sup>e</sup> jour de la gestation. L'administration intrapéritonéale d'une

dose unique de 40 mg/kg de fluoro-uracile le 10<sup>e</sup> jour de la gestation s'est révélée embryolétale dans 96 % des cas, et a produit des malformations chez tous les fœtus survivants. De même, l'administration de doses de 12 à 37 mg/kg (DEH : de 1,9 à 6,0 mg/kg) à des rates par voie intrapéritonéale entre les 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> jours de la gestation, et de 3 à 9 mg/kg (DEH : de 5 à 15 mg/kg) à des hamsters par voie intramusculaire entre les 8<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours de la gestation, a eu des effets tératogènes et/ou embryotoxiques. Chez le hamster, le taux de malformations fœtales suivant l'administration d'une dose unique à la mère par voie intramusculaire était lié à la dose et au moment de l'injection. L'injection d'une dose unique de 30 mg/kg (DEH : 4,8 mg/kg) à des rates gravides s'est révélée létale dans 88 % des cas; tous les animaux survivants présentaient des malformations. Chez le singe, l'administration de plus de 40 mg/kg (DEH : 12,96 mg/kg) en doses fractionnées entre les 20<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> jours de la gestation a provoqué des avortements spontanés.

Chez le rat, on a constaté des anomalies chromosomiques et des altérations dans l'organisation des chromosomes des spermatogonies après l'administration intrapéritonéale de 125 à 250 mg/kg de fluoro-uracile. La différenciation des spermatogonies a été inhibée, donnant lieu à une infertilité passagère. Cependant, le fluoro-uracile est demeuré sans effet à des doses orales de 5 à 80 mg/kg/jour lors d'études menées sur une souche de souris sensible à l'induction d'anomalies de la tête des spermatozoïdes après l'exposition à divers agents chimiques mutagènes et carcinogènes. Chez la rate, l'administration intrapéritonéale de fluoro-uracile à des doses de 25 et de 50 mg/kg durant la phase pré-ovulatoire de l'ovogenèse a significativement réduit la fréquence d'accouplements fertiles, retardé le développement des embryons avant et après l'implantation, accru le taux de létalité préimplantatoire et entraîné des anomalies chromosomiques chez les embryons. Chez la souris, l'injection intraveineuse ou intrapéritonéale d'une dose unique de fluoro-uracile a eu des effets toxiques sur les spermatogonies et les spermatoocytes différenciés (dose de 500 mg/kg), et causé des anomalies des spermatides (dose de 50 mg/kg).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER DE PRENDRE  
VOTRE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE  
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**PrTolak®**

**Crème de fluoro-uracile**

fluoro-uracile à 4 % (p/p) (sous forme de fluoro-uracile sodique)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser Tolak® et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur Tolak®.

**Pourquoi Tolak® est-il utilisé?**

Tolak® sert au traitement des lésions de kératose actinique (KA) sur le visage, les oreilles et le cuir chevelu chez l'adulte. Les lésions de KA sont de petites plaques squameuses, croûteuses ou rugueuses qui se forment sur la couche externe de la peau et qui se composent de cellules précancéreuses à croissance rapide.

On ignore si Tolak® est sûr et efficace chez les enfants.

**Comment Tolak® agit-il?**

Tolak® agit en détruisant les cellules de kératose actinique (KA). L'ingrédient actif de Tolak®, le fluoro-uracile, pénètre dans les cellules de KA. Les cellules cessent alors de fonctionner et meurent.

Comme Tolak® détruit les cellules de KA anormales, la peau devient irritée. La peau redevient normale dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

**Quels sont les ingrédients de Tolak®?**

Ingrédients médicinaux : fluoro-uracile (sous forme de fluoro-uracile sodique)

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, acide stéarique, alcool cétylique, alcool stéarylique, arlancel-165, eau purifiée, glycérine, huile d'arachide, hydroxyde de sodium, hydroxytoluène butylé, méthyl gluceth-10, méthylparabène, myristate d'isopropyle et propylparabène.

**Tolak® est offert dans les formes posologiques qui suivent :**

Crème à 4 % (p/p)

**N'utilisez pas Tolak® si :**

- Vous êtes enceinte ou pourriez le devenir.

**Femmes** enceintes ou prévoyant une grossesse :

- Tolak® pourrait nuire à l'enfant à naître ou provoquer une interruption de la grossesse.
- Toutes les femmes pouvant devenir enceintes doivent faire un test de grossesse avant d'utiliser Tolak®.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable pendant que vous appliquez Tolak® et continuer de l'utiliser pendant 1 mois après la dernière application de Tolak®.

- Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir pendant votre traitement par Tolak<sup>®</sup>.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Tolak<sup>®</sup>, cessez de l'utiliser et parlez immédiatement à votre professionnel de la santé.
- Votre organisme ne produit pas suffisamment de l'enzyme appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (autrement dit, vous avez un déficit en DPD). Si cette enzyme n'est pas présente en quantité suffisante, Tolak<sup>®</sup> pourrait entraîner des effets secondaires graves. Si vous avez des douleurs dans la région de l'estomac (abdominales), une diarrhée sanglante, des vomissements, de la fièvre et des frissons, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Ce sont là des signes d'un effet secondaire grave de Tolak<sup>®</sup> que l'on appelle « **toxicité générale** ».
- Vous êtes allergique au fluoro-uracile ou à tout autre ingrédient de ce médicament. **Tolak<sup>®</sup> contient de l'huile d'arachide.**

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Tolak<sup>®</sup> afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer sa bonne utilisation. S'il y a lieu, mentionnez les états ou problèmes suivants à votre professionnel de la santé :**

- Vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si Tolak<sup>®</sup> passe dans le lait maternel. En accord avec votre professionnel de la santé, vous devez décider si vous utiliserez Tolak<sup>®</sup> ou si vous allaiterez.
- Vous serez exposé aux rayons solaires, à une lampe solaire ou à un lit de bronzage. L'exposition à des rayons ultraviolets immédiatement après l'application de Tolak<sup>®</sup> pourrait entraîner un grave coup de soleil.

**Autres mises en garde que vous devriez connaître :**

Évitez tout contact de Tolak<sup>®</sup> avec les yeux, la bouche, les lèvres, les narines ou d'autres muqueuses comme le vagin. Une irritation, une inflammation et des ulcères peuvent apparaître dans ces régions après l'application de Tolak<sup>®</sup>.

De graves réactions cutanées peuvent survenir durant un traitement par Tolak<sup>®</sup>. Si vous avez de l'eczéma ou des démangeaisons graves à l'endroit où vous avez appliqué Tolak<sup>®</sup> ou ailleurs sur le corps, cessez d'appliquer Tolak<sup>®</sup>. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les médicaments qui suivent pourraient interagir avec Tolak<sup>®</sup> :**

- Les médicaments qui agissent sur le bon fonctionnement de l'enzyme DPD, comme la capécitabine, la brivudine, la sorivudine et l'interféron alpha.
- Un médicament appelé warfarine qui sert à prévenir la formation de caillots sanguins. L'utilisation de Tolak<sup>®</sup> avec la warfarine pourrait entraîner des saignements.
- Un médicament appelé phénytoïne, qui sert à traiter les convulsions.
- Un médicament appelé leucovorine, qui peut être utilisé dans le traitement de certains cancers. La leucovorine peut amplifier l'action et les effets secondaires de Tolak<sup>®</sup>.

### **Comment utiliser Tolak® :**

Utilisez toujours Tolak® exactement comme vous l'a expliqué votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien si vous avez des doutes.

- Avant d'appliquer Tolak®, nettoyez, rincez et séchez doucement les régions à traiter.
- Appliquez une mince couche de Tolak® sur les régions touchées.
- Massez doucement afin de faire pénétrer la crème uniformément.
- Utilisez Tolak® uniquement sur les régions touchées et pas sur la peau entourant les lésions de kératose actinique. Évitez le contact de Tolak® avec la peau d'autres personnes.
- Après avoir appliqué Tolak®, lavez-vous les mains à fond.
- Tolak® est destiné uniquement à un usage topique. Évitez tout contact avec les yeux, la bouche, les lèvres, les narines ou le vagin.
- **Ne couvrez pas les régions traitées d'un pansement hermétique après avoir appliqué Tolak®.**
- **Évitez les rayons solaires.** Tolak® peut sensibiliser votre peau au soleil. Vous pourriez subir un coup de soleil grave. Limitez votre exposition au soleil durant le traitement par Tolak®.

### **Dose habituelle :**

Appliquez Tolak® sur les régions touchées 1 fois/jour pendant 4 semaines.

### **Surdosage :**

En cas d'ingestion accidentelle, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de ce médicament, il n'est pas nécessaire de la compenser. Omettez la dose oubliée et poursuivez le traitement en prenant la dose suivante au moment prévu.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Tolak®?**

La liste qui suit n'englobe pas tous les effets secondaires qui pourraient résulter d'un traitement par Tolak®. Si vous avez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ci-après, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Réactions à l'endroit où est appliqué le traitement (rougeur, desquamation/sécheresse, enflure, formation d'une croûte, rupture de la peau, sensation de picotement/brûlure, et démangeaisons).
- Dermatite de contact allergique (démangeaisons intenses ou éruption cutanée avec rougeurs dans les zones traitées ou ailleurs sur le corps).
- Irritation des yeux
- Gonflement des yeux
- Problèmes de sommeil

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>RARES</b>			
<b>Toxicité générale</b> (symptômes associés à l'utilisation topique du fluoro-uracile chez un patient qui présentait un déficit en DPD) : fièvre, frissons, vomissements, diarrhée sanglante, douleur abdominale sévère		√	√

Si vous êtes aux prises avec un symptôme ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré ci-dessus ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

<p><b>Déclaration des effets secondaires</b></p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html</a>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou</li> <li>en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.</li> </ul> <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>
--

**Entreposage :**

Tolak<sup>®</sup> doit être conservé à une température comprise entre 20 et 25 °C.

- Tolak<sup>®</sup> craint le gel.
- N'appliquez pas Tolak<sup>®</sup> après la date de péremption imprimée sur le tube.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier ou les toilettes ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

**Pour en savoir davantage sur Tolak® :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit complète à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les présents Renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou du fabricant ([www.hillderm.com](http://www.hillderm.com)) ou en appelant au 1-800-344-5707.

Le présent dépliant a été rédigé par Hill Dermaceuticals, Inc.

Date de révision : 31 janvier 2019.