

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 TOMUDEX^{MD}

raltitrexed pour injection

poudre lyophilisée, 2 mg de raltitrexed par flacon, injection intraveineuse

Antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
8 août 2017

Date de révision :
7 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 254888

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|------------|------------|
| Sans objet | Sans objet |
|------------|------------|

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 4 |
| 4.3 Reconstitution | 7 |
| 4.4 Administration | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ... | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 10 |
| 7.1.3 Enfants..... | 10 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 10 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 10 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 12 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 16 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment..... | 17 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 9.6 | Interactions médicament- plante médicinale | 17 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 17 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 17 |
| 10.1 | Mode d'action | 17 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 17 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 17 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 19 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 19 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 20 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 20 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 20 |
| 14.2 | Résultats des études..... | 20 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 20 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 21 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 26 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TOMUDEX (raltitrexed) est indiqué dans le traitement du cancer colorectal de stade avancé.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées*).

2 CONTRE-INDICATIONS

- TOMUDEX (raltitrexed) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients (*voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).
- TOMUDEX est contre-indiqué chez les femmes enceintes, les femmes qui peuvent devenir enceintes en cours de traitement ou encore les femmes qui allaitent (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Femmes qui allaitent*).
- TOMUDEX est déconseillé chez les enfants (< 18 ans) puisque son innocuité et son efficacité n'ont pas encore été établies pour ce groupe de patients.
- TOMUDEX est aussi contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

À l'instar d'autres médicaments cytotoxiques, TOMUDEX (raltitrexed) cause certaines réactions indésirables : il s'agit surtout d'effets réversibles sur l'appareil gastro-intestinal, le système hématopoïétique et les enzymes hépatiques. Avant l'instauration du traitement ainsi qu'avant chaque administration subséquente, il est recommandé d'effectuer une formule sanguine complète (y compris une formule leucocytaire et une numération plaquettaire), de même que des dosages des transaminases hépatiques, de la bilirubine sérique et de la créatinine sérique. La numération leucocytaire devrait s'élever à plus de 4000/mm³, celle des neutrophiles à plus de 2000/mm³ et celle des plaquettes, à plus de 100 000/mm³ avant le traitement (*voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique*).

La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant le traitement par TOMUDEX (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de TOMUDEX (raltitrexed) est calculée en fonction de la surface corporelle. La dose recommandée est de 3 mg/m² par voie intraveineuse, en une seule perfusion, diluée dans une solution injectable de 50 à 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose (glucose) à 5 %. Il est par ailleurs recommandé que la perfusion soit répartie sur une période de 15 minutes. En l'absence de toxicité, le traitement peut être répété toutes les 3 semaines.

L'augmentation de la dose au-delà de 3 mg/m² n'est pas recommandée car des doses plus élevées ont été associées à une incidence accrue d'effets toxiques mortels ou menaçant le pronostic vital.

Advenant une toxicité, il est recommandé de retarder la prochaine administration jusqu'à ce que les signes de toxicité s'estompent. En particulier, les signes de toxicité gastro-intestinale (diarrhée ou inflammation des muqueuses) et de toxicité hématologique (neutropénie ou thrombocytopénie) doivent avoir complètement disparu avant la reprise du traitement. Les patients qui présentent des signes de toxicité gastro-intestinale devraient subir une formule sanguine complète au moins 1 fois par semaine à la recherche de tout signe de toxicité hématologique. On reportera le traitement des patients chez lesquels on soupçonne des augmentations dose-dépendantes des enzymes hépatiques jusqu'à ce que l'on constate leur réversibilité au moins au grade 2 – OMS.

À la lumière de la toxicité gastro-intestinale et hématologique la plus grave observée avec le traitement précédent, et pour autant que cette toxicité ait disparu complètement, les réductions suivantes de la dose sont recommandées pour le traitement subséquent :

* **réduction de 25 % de la dose** : chez les patients présentant une toxicité hématologique de grade 3 – OMS (neutropénie ou thrombocytopénie) ou une toxicité gastro-intestinale de grade 2 – OMS (diarrhée ou inflammation des muqueuses).

* **réduction de 50 % de la dose** : chez les patients présentant une toxicité hématologique de grade 4 – OMS (neutropénie ou thrombocytopénie) ou une toxicité gastro-intestinale de grade 3 – OMS (diarrhée et inflammation des muqueuses).

Il faut cesser le traitement advenant une toxicité gastro-intestinale de grade 4 – OMS (diarrhée ou inflammation des muqueuses) ou une toxicité gastro-intestinale de grade 3 – OMS associée à une toxicité hématologique de grade 4 – OMS. Les patients qui éprouvent un tel degré de toxicité doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide faisant appel aux mesures d'appoint standard, entre autres l'hydratation i.v. et le soutien médullaire pour favoriser la récupération des neutrophiles et des plaquettes et ainsi, réduire le risque d'hémorragie ou de septicémie mortelles. À la lumière des données obtenues chez des animaux chez lesquels l'administration tardive de leucovorine après la perfusion de TOMUDEX (raltitrexed) a favorisé une reprise de poids plus rapide et une certaine réduction des lésions gastro-intestinales ainsi que la hausse des numérations des neutrophiles et des plaquettes, le recours à la leucovorine (acide folinique) doit être envisagé. D'après l'expérience clinique avec d'autres antifolates, la leucovorine peut être administrée à raison de 25 mg/m² i.v. toutes les 6 heures jusqu'à la disparition des symptômes. La poursuite du traitement par TOMUDEX chez ces patients n'est pas recommandée.

Il est essentiel que le plan de réduction posologique soit respecté parce que le risque de toxicité mortelle ou mettant en danger la vie du patient augmente si la dose n'est pas réduite ou si le traitement n'est pas interrompu au moment approprié.

Patients âgés

La posologie et le mode d'administration pour adultes s'appliquent. Cependant, comme pour d'autres agents cytotoxiques, la prudence s'impose pour l'administration de TOMUDEX à des personnes âgées (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées**).

Insuffisance rénale

Si les patients présentent un taux anormal de créatinine sérique, soit avant le premier traitement ou avant tout traitement subséquent, on doit mesurer ou calculer la clairance de la créatinine. Chez les patients ayant un taux normal de créatinine sérique, lorsque la créatinine sérique n'est pas bien corrélée à la clairance de la créatinine en raison de certains facteurs comme l'âge ou la perte de poids, il est recommandé de suivre la même procédure. Si la clairance de la créatinine est ≤ 65 mL/min, les modifications suivantes de la dose sont recommandées :

Tableau 1

| Clairance de la créatinine | Dose (% de 3,0 mg/m ²) | Intervalle posologique |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------|
| > 65 mL/min | Dose complète | 3 semaines |
| 55 à 65 mL/min | 75 % | 4 semaines |
| 25 à 54 mL/min | % équivalant à mL/min* | 4 semaines |
| < 25 mL/min | Aucun traitement | Ne s'applique pas |

* Par exemple, si la clairance de la créatinine = 30 mL/min, administrer 30 % de la dose complète.

Les patients atteints d'une insuffisance rénale peuvent être davantage prédisposés aux effets secondaires et doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (grade 2 – OMS) ou modérée (grade 3 – OMS). Toutefois, étant donné qu'une partie du médicament est excrétée par voie fécale (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**) et que ces patients présentent habituellement un pronostic peu favorable, ceux qui sont atteints d'insuffisance hépatique légère (grade 2 – OMS) ou modérée (grade 3 – OMS) doivent être traités avec précaution. On reportera le traitement des patients chez lesquels on soupçonne des augmentations dose-dépendantes des enzymes hépatiques jusqu'à ce que l'on constate leur réversibilité au moins au grade 2 – OMS. TOMUDEX n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, d'ictère clinique ou d'hépatopathie décompensée et en conséquence, son emploi chez ces patients n'est pas recommandé.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

Chaque flacon contenant 2 mg de raltitrexed doit être reconstitué avec 4 mL d'eau stérile pour injection pour obtenir une solution de 0,5 mg/mL. La dose appropriée de solution, calculée en fonction de la surface corporelle, est diluée dans 50 à 250 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose (dextrose) à 5 %, puis administrée en perfusion intraveineuse continue sur une période de 15 minutes.

TOMUDEX ou les substances utilisées pour la reconstitution ou la dilution ne contiennent aucun agent de conservation ni aucun agent bactériostatique. Par conséquent, TOMUDEX doit être reconstitué et dilué dans des conditions aseptiques (*voir 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT*) et les solutions de TOMUDEX obtenues doivent être utilisées le plus rapidement possible. La solution de TOMUDEX reconstituée peut être réfrigérée (2 à 8 °C) jusqu'à 24 heures. La solution mélangée doit être complètement utilisée ou jetée dans les 24 heures suivant la reconstitution de la solution pour injection intraveineuse TOMUDEX.

Les solutions reconstituées et diluées peuvent supporter la lumière.

Ne pas garder les flacons entamés ou les solutions mélangées en vue d'une utilisation ultérieure.

Tableau 2

| Format du flacon | Volume de diluant à ajouter au flacon | Volume disponible approximatif | Concentration nominale par mL |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 2 mg de raltitrexed/flacon | 4 mL d'eau stérile pour injection | 4 mL | 0,5 mg/mL |

On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune information sur les incompatibilités du médicament et par conséquent, TOMUDEX ne doit être mélangé à aucun autre médicament.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité.

4.4 Administration

On ne doit pas mélanger TOMUDEX et d'autres médicaments dans le même sac à perfusion.

5 SURDOSAGE

Les manifestations attendues d'une surdose de TOMUDEX seront probablement une forme exacerbée des réactions indésirables prévues à la suite de l'administration du médicament. Par conséquent, une surveillance étroite s'impose afin de déceler tout signe de toxicité gastro-intestinale

ou hématologique. Un traitement symptomatique ainsi que des mesures d'appoint standard pour la prise en charge de cette toxicité devraient être appliqués.

Il n'existe pour l'instant aucun antidote éprouvé en clinique. Advenant l'administration accidentelle ou par inadvertance d'une dose excessive du médicament, il faut envisager l'administration de leucovorine. D'après l'expérience clinique avec d'autres antifolates, la leucovorine peut être administrée à raison de 25 mg/m² i.v. toutes les 6 heures. La capacité de la leucovorine à contrer les effets toxiques de la surdose de TOMUDEX (raltitrexed) peut diminuer à mesure que l'intervalle entre son administration et le surdosage s'accroît. Les données relatives aux animaux montrent que l'administration tardive de la leucovorine après la prise de TOMUDEX (raltitrexed) s'est traduite par une reprise plus rapide du poids et une certaine réduction des lésions gastro-intestinales et des numérations des neutrophiles et des plaquettes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ concentration/ composition | Ingrédients non médicinaux |
|-------------------------|---|---|
| Injection intraveineuse | Poudre lyophilisée stérile contenant 2 mg de raltitrexed par flacon | Phosphate de sodium dibasique Mannitol Azote Hydroxyde de sodium |

Composition

TOMUDEX est une poudre lyophilisée stérile sans agent de conservation ni agent bactériostatique. La composition quantitative de TOMUDEX est la suivante :

Tableau 4

| Ingrédient | mg par flacon |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Raltitrexed | 2,0 |
| Mannitol | 203,0 |
| Phosphate de disodium dibasique* | 1,5 |
| Hydroxyde de sodium | qs à un pH 7,4 |
| Azote | qs (espace libre du flacon) |

* L'hydratation n'est pas définie après reconstitution. Aux fins de cohérence, la quantité est exprimée sous forme d'équivalent d'heptahydrate.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

TOMUDEX (raltitrexed) est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile contenant 2 mg de raltitrexed dans des flacons à dose unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est recommandé que TOMUDEX (raltitrexed) soit administré uniquement par un médecin ou sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie du cancer et la prise en charge des effets toxiques liés à la chimiothérapie. Les patients sous médication doivent faire l'objet d'une surveillance attentive de façon que les signes d'effets toxiques possibles ou de réactions indésirables (particulièrement la diarrhée) puissent être décelés et traités rapidement (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

TOMUDEX (raltitrexed) est un médicament cytotoxique et sa manipulation doit, par le fait même, respecter les normes en vigueur pour ces médicaments (*voir 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT*).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TOMUDEX peut provoquer un malaise ou une asthénie consécutifs à la perfusion. Par ailleurs, la capacité à conduire un véhicule automobile ou à manœuvrer de la machinerie pourrait être altérée tant que les symptômes persistent.

Système sanguin et lymphatique

Comme c'est le cas pour les autres médicaments cytotoxiques de cette classe, la prudence est de rigueur chez les patients atteints de dépression médullaire, chez ceux dont l'état général est médiocre ou encore, chez ceux qui ont déjà été traités par radiothérapie.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Une proportion de TOMUDEX étant excrétée dans les selles (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*), la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (grade 2 – OMS) ou modérée (grade 3 – OMS).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

(*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Femmes enceintes*)

Fertilité : On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

TOMUDEX est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes qui peuvent devenir enceintes en cours de traitement. Les études de tératologie chez le rat ont montré que TOMUDEX a entraîné la mort d'embryons ainsi que des anomalies fœtales chez des rates gravides. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant le traitement par TOMUDEX ainsi que durant le traitement et pendant au moins 6 mois après la cessation du traitement si l'un des partenaires reçoit TOMUDEX (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

7.1.2 Femmes qui allaitent

TOMUDEX est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés sont plus vulnérables aux effets toxiques de TOMUDEX; aussi, une surveillance rigoureuse s'impose-t-elle pour déceler toute réaction indésirable possible, en particulier tout signe de toxicité gastro-intestinale (diarrhée ou inflammation des muqueuses).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

À l'instar d'autres médicaments cytotoxiques, TOMUDEX (raltitrexed) cause certaines réactions indésirables : il s'agit surtout d'effets réversibles sur l'appareil gastro-intestinal, le système hématopoïétique et les enzymes hépatiques.

Appareil gastro-intestinal

Les effets rapportés le plus souvent étaient les nausées (58 %), les vomissements (37 %), la diarrhée (38 %) et l'anorexie (28 %). Parmi les effets rapportés moins fréquemment, on compte l'inflammation des muqueuses, la stomatite (y compris des ulcérations buccales), la dyspepsie et la constipation. On a aussi rapporté des saignements gastro-intestinaux possiblement associés à l'inflammation des muqueuses et/ou à la thrombocytopenie.

La diarrhée est habituellement légère ou modérée (grades 1 et 2 – OMS) et peut survenir n'importe quand après l'administration de TOMUDEX. Cependant, une diarrhée sévère (grades 3 et 4 – OMS) peut se produire et être associée à une atteinte hématologique concomitante, surtout une leucopénie (plus particulièrement une neutropénie). Le traitement subséquent peut devoir être interrompu ou encore, la dose réduite en fonction du degré de toxicité (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

En règle générale, les nausées et les vomissements sont légers (grades 1 et 2 – OMS) et se produisent dans la première semaine qui suit l'administration de TOMUDEX; ces effets répondent aux antiémétiques.

Système hématopoïétique

On a rapporté dans des essais cliniques des cas de leucopénie (en particulier une neutropénie), d'anémie et de thrombocytopénie, seules ou combinées, comme étant des réactions indésirables possiblement dues au médicament (chez 22 %, 18 % et 5 % des patients, respectivement). En règle générale, ces réactions étaient de gravité légère ou modérée (grades 1 et 2 – OMS) et se sont produites la première ou la deuxième semaine de traitement pour revenir à la normale à la troisième semaine. Une leucopénie (en particulier une neutropénie) (grades 3 et 4 – OMS) et une thrombocytopénie sévères (grade 4 – OMS) peuvent survenir et peuvent menacer le pronostic vital et même être fatales, surtout si elles s'accompagnent d'une toxicité gastro-intestinale.

Fonction hépatique

Des hausses réversibles de l'AST et de l'ALT (16 % et 14 % des patients, respectivement) ont été communément signalées au nombre des réactions indésirables médicamenteuses à l'occasion des essais cliniques. Ces variations étaient habituellement asymptomatiques et spontanément résolutive quand elles n'étaient pas associées à l'évolution de l'affection maligne sous-jacente. D'autres effets moins fréquents ont été signalés, notamment perte de poids, déshydratation, œdème périphérique, hyperbilirubinémie et hausse du taux de phosphatase alcaline.

Appareil cardiovasculaire

Un certain nombre d'anomalies de la fonction ou du rythme cardiaques ont été rapportées au cours des essais cliniques sur le cancer colorectal de stade avancé. Ces anomalies allaient de la tachycardie sinusale et la tachycardie supraventriculaire à la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque congestive. L'incidence des troubles du rythme et de la fonction cardiaques chez les patients traités par TOMUDEX était de 2,8 % et 1,8 % respectivement, par comparaison à 1,9 % et 1,4 % pour les patients du groupe témoin. Une relation de cause à effet n'a pu être établie car nombre des anomalies étaient concurrentes aux affections sous-jacentes telles que septicémie et déshydratation, et plus du tiers des patients présentaient déjà des anomalies cardiovasculaires avant l'instauration du traitement.

Appareil locomoteur et système nerveux

De l'arthralgie et de l'hypertonie (habituellement crampes musculaires) ont été signalées comme des réactions indésirables médicamenteuses possibles chez moins de 2 % des patients qui ont reçu TOMUDEX dans les essais cliniques.

Peau, annexes cutanées et organes des sens

Une éruption cutanée a souvent été observée dans les essais cliniques (14 % des patients), celui-ci s'accompagnait parfois de prurit. D'autres effets ont été signalés moins fréquemment : desquamation, alopecie, transpiration, dysgueusie et conjonctivite.

Corps entier

Les effets les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques étaient l'asthénie (49 % des patients) et la fièvre (22 % des patients) qui étaient habituellement d'intensité légère ou modérée après la première semaine d'administration de TOMUDEX, et réversibles. Une asthénie sévère peut

survenir et être associée à un malaise et à un syndrome grippal. D'autres effets indésirables étaient moins fréquents : douleur abdominale, douleur, céphalées, cellulite et septicémie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets suivants ont été signalés à titre de réactions médicamenteuses indésirables possibles dont l'incidence était de 2 % ou plus chez les patients souffrant de cancer colorectal et traités par TOMUDEX au cours des essais cliniques.

Tableau 5 – Manifestations indésirables médicamenteuses signalées chez au moins 2 % des patients traités par TOMUDEX (3 mg/m²) dans des essais cliniques sur le cancer colorectal

| Appareil ou système/terme COSTART | Nombre et pourcentage de patients | | | | | |
|-----------------------------------|--|--------|---|--------|----------------------|--------|
| | Quatre essais sur le cancer colorectal | | Essais contrôlés sur le cancer colorectal | | | |
| | Tomudex 3 mg/m ² (n = 861) | | Tomudex 3 mg/m ² (n = 684) | | 5-FU-LV (n = 656) | |
| Corps entier | | | | | | |
| Asthénie | 418 | 48,5 % | 315 | 46,1 % | 243 | 37 % |
| Fièvre | 192 | 2,3 % | 158 | 23,1 % | 108 | 16,5 % |
| Trouble des muqueuses | 103 | 12,0 % | 85 | 12,4 % | 269 | 41,0 % |
| Syndrome grippal | 70 | 8,1 % | 38 | 5,6 % | 17 | 2,6 % |
| Douleur abdominale | 146 | 17,0 % | 126 | 18,4 % | 115 | 17,5 % |
| Céphalée | 51 | 5,9 % | 44 | 6,4 % | 25 | 3,8 % |
| Infection | 25 | 2,9 % | 21 | 3,1 % | 15 | 2,3 % |
| Cellulite | 27 | 3,1 % | 18 | 2,6 % | 0 | 0 % |
| Douleur | 36 | 4,2 % | 30 | 4,4 % | 35 | 5,3 % |
| Malaise | 33 | 3,8 % | 27 | 3,9 % | 15 | 2,3 % |
| Frissons | 31 | 3,6 % | 30 | 4,4 % | 15 | 2,3 % |
| Septicémie | 20 | 2,3 % | 18 | 2,6 % | 12 | 1,8 % |

| Appareil ou système/terme COSTART | Nombre et pourcentage de patients | | | | | |
|-------------------------------------|--|--------|---|--------|----------------------|--------|
| | Quatre essais sur le cancer colorectal | | Essais contrôlés sur le cancer colorectal | | | |
| | Tomudex 3 mg/m ² (n = 861) | | Tomudex 3 mg/m ² (n = 684) | | 5-FU-LV (n = 656) | |
| Digestif | | | | | | |
| Nausées | 502 | 58,3 % | 390 | 57,0 % | 327 | 49,8 % |
| Diarrhée | 324 | 37,6 % | 256 | 37,4 % | 382 | 58,2 % |
| Vomissements | 320 | 37,2 % | 257 | 37,6 % | 197 | 30,0 % |
| Anorexie | 238 | 27,6 % | 180 | 26,3 % | 98 | 14,9 % |
| Stomatite | 94 | 10,9 % | 77 | 11,2 % | 229 | 34,9 % |
| Constipation | 115 | 13,4 % | 104 | 15,2 % | 77 | 11,7 % |
| Dyspepsie | 55 | 6,4 % | 38 | 5,6 % | 31 | 4,7 % |
| Flatulence | 20 | 2,3 % | 18 | 2,6 % | 14 | 2,1 % |
| Sécheresse buccale | 21 | 2,4 % | 18 | 2,6 % | 17 | 2,6 % |
| Hématologique et lymphatique | | | | | | |
| Leucopénie | 188 | 21,8 % | 139 | 20,3 % | 231 | 35,2 % |
| Anémie | 152 | 17,7 % | 103 | 15,1 % | 50 | 7,6 % |
| Thrombocytopénie | 45 | 5,2 % | 39 | 5,7 % | 16 | 2,4 % |
| Métabolique et nutritionnel | | | | | | |
| AST accrue | 137 | 15,9 % | 121 | 17,7 % | 14 | 2,1 % |
| ALT accrue | 118 | 13,7 % | 104 | 15,2 % | 17 | 2,6 % |
| Œdème périphérique | 82 | 9,5 % | 69 | 10,1 % | 31 | 4,7 % |
| Perte de poids | 51 | 5,9 % | 39 | 5,7 % | 19 | 2,9 % |
| Déshydratation | 49 | 5,7 % | 45 | 6,6 % | 35 | 5,3 % |
| Phosphatase alcaline accrue | 20 | 2,3 % | 17 | 2,5 % | 4 | 0,6 % |
| Créatinine accrue | 20 | 2,3 % | 20 | 2,9 % | 1 | 0,2 % |
| Bilirubinémie | 19 | 2,2 % | 18 | 2,6 % | 9 | 1,4 % |
| Hypokaliémie | 17 | 2,0 % | 15 | 2,2 % | 12 | 1,8 % |
| Locomoteur | | | | | | |

| Appareil ou système/terme COSTART | Nombre et pourcentage de patients | | | | | |
|-----------------------------------|--|--------|---|--------|----------------------|--------|
| | Quatre essais sur le cancer colorectal | | Essais contrôlés sur le cancer colorectal | | | |
| | Tomudex 3 mg/m ² (n = 861) | | Tomudex 3 mg/m ² (n = 684) | | 5-FU-LV (n = 656) | |
| Arthralgie* | 8* | 2 %* | 4 | 2 %* | 0 | 0 %* |
| Myalgie | 22 | 2,6 % | 17 | 2,5 % | 11 | 1,7 % |
| Système nerveux | | | | | | |
| Insomnie | 29 | 3,4 % | 28 | 4,1 % | 19 | 2,9 % |
| Dépression | 22 | 2,6 % | 21 | 3,1 % | 11 | 1,7 % |
| Étourdissement | 35 | 4,1 % | 33 | 4,8 % | 22 | 3,4 % |
| Paresthésie | 21 | 2,4 % | 18 | 2,6 % | 18 | 2,7 % |
| Hypertonie* | 9* | 2 %* | 5 | 2 %* | 0 | 0 %* |
| Respiratoire | | | | | | |
| Toux accentuée | 41 | 4,8 % | 36 | 5,3 % | 26 | 4,0 % |
| Dyspnée | 37 | 4,3 % | 34 | 5,0 % | 25 | 3,8 % |
| Pharyngite | 37 | 4,3 % | 36 | 5,3 % | 41 | 6,3 % |
| Peau et annexes cutanées | | | | | | |
| Éruption cutanée | 123 | 14,3 % | 98 | 14,3 % | 127 | 19,4 % |
| Alopécie | 52 | 6,0 % | 42 | 6,1 % | 127 | 19,4 % |
| Prurit | 28 | 3,3 % | 23 | 3,4 % | 18 | 2,7 % |
| Transpiration | 27 | 3,1 % | 25 | 3,7 % | 19 | 2,9 % |
| Organes des sens | | | | | | |
| Dysgueusie | 48 | 5,6 % | 40 | 5,8 % | 31 | 4,7 % |
| Conjonctivite | 21 | 2,4 % | 17 | 2,5 % | 34 | 5,2 % |
| Uro-génital | | | | | | |
| Infection urinaire | 22 | 2,6 % | 21 | 3,1 % | 17 | 2,6 % |

5-FU-LV : 5-fluorouracile et leucovorine

* Ces valeurs sont les résultats de seulement 2 essais cliniques (étude IL/002 et étude IL/003). L'incidence de ces manifestations calculée pour les 4 essais était inférieure à 2 %.

Le tableau suivant indique l'incidence des manifestations de grades 3 et 4 (OMS) qui ont été signalées chez au moins 2 % des patients.

Tableau 6 – Manifestations indésirables de grades 3 et 4 (OMS) (incidences de 2 % ou plus)

| Manifestation indésirable | Quatre essais sur le cancer colorectal Tomudex 3,0 mg/m ² | | Essais contrôlés sur le cancer colorectal | | | |
|---------------------------|--|----------------|---|--------|----------------------|--------|
| | Tomudex 3,0 mg/m ² | | Tomudex 3,0 mg/m ² | | 5FU + LV (LD+HD) | |
| | n ^a = 861 | | n ^a = 684 | | n ^a = 656 | |
| Nausées et vomissements | 100 | 11,6 % | 80 | 11,7 % | 58 | 8,8 % |
| Diarrhée | 96 | 11,1 % | 78 | 11,4 % | 100 | 15,2 % |
| Constipation | 17 | 2,0 % | 16 | 2,3 % | 11 | 1,7 % |
| Effets buccaux | 18 | 2,1 % | 16 | 2,3 % | 105 | 16,0 % |
| Douleur | 63 | 7,3 % | 54 | 7,9 % | 54 | 8,2 % |
| Asthénie | - ^b | - ^b | 64 | 9,4 % | 28 | 4,3 % |
| Infection | 43 | 5,0 % | 33 | 4,8 % | 32 | 4,9 % |
| Baisse de l'hémoglobine | 56 | 6,5 % | 53 | 7,7 % | 17 | 2,6 % |
| Plaquettes | 30 | 3,5 % | 28 | 4,1 % | 7 | 1,1 % |
| Leucocytes | 111 | 12,9 % | 85 | 12,4 % | 176 | 26,8 % |
| Hausse des transaminases | 87 | 10,1 % | 69 | 10,1 % | 2 | 0,3 % |
| Bilirubine | 19 | 2,2 % | 11 | 1,6 % | 12 | 1,8 % |

a) n : nombre total de patients

b) Terme COSTART non précisé

Le tableau ci-dessous indique le nombre de manifestations indésirables graves signalées dans les quatre essais sur le cancer colorectal, y compris celles pour lesquelles l'hospitalisation était un critère de gravité. Au total, 37 % des patients participant à ces essais ont présenté une manifestation indésirable grave nécessitant l'hospitalisation.

Tableau 7 Nombre de manifestations indésirables graves pour lesquelles l'hospitalisation était un critère de gravité dans les essais 1694IL/0002C, 1694IL/0003, 1694IL/0010 et 1694IL/0012

| | 1694IL/0002C 3 mg/m ² | | 1694IL/0003 3 mg/m ² | | 1694IL/0010 3 mg/m ² | | 1694IL/0012 3 mg/m ² | | Total des quatre essais sur le cancer colorectal n ^a = 861 | |
|---|-------------------------------------|----|------------------------------------|----|------------------------------------|----|------------------------------------|----|---|----|
| | n ^a = 177 | | n ^a = 222 | | n ^a = 217 | | n ^a = 245 | | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Nombre total de manifestations indésirables graves | 234 | 21 | 319 | 29 | 309 | 28 | 245 | 22 | 1107 | - |
| Nombre total de manifestations indésirables graves pour lesquelles l'hospitalisation était un critère de gravité | 181 | 19 | 280 | 29 | 274 | 29 | 216 | 23 | 951 | - |
| Nombre total de patients ayant présenté une manifestation indésirable grave | 81 | 46 | 116 | 52 | 91 | 42 | 87 | 35 | 375 | 44 |
| Nombre total de patients ayant présenté une manifestation indésirable grave pour laquelle l'hospitalisation était un critère de gravité | 66 | 37 | 99 | 45 | 75 | 35 | 76 | 31 | 316 | 37 |

a) n : nombre total de patients dans les essais

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique n'a porté spécifiquement sur les interactions médicamenteuses.

La leucovorine (acide folinique), l'acide folique ou les préparations vitaminées contenant ces agents ne doivent pas être administrés immédiatement avant ni durant l'administration de TOMUDEX puisqu'ils peuvent en entraver l'action.

À ce jour, aucune expérience n'a été faite sur l'usage concomitant de TOMUDEX et d'autres agents cytotoxiques.

TOMUDEX se lie aux protéines dans une proportion de 93 % et, bien qu'il puisse interagir avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines, aucune interaction imputable à un déplacement entre TOMUDEX et la warfarine n'a été observée in vitro. Une sécrétion tubulaire active peut contribuer à l'excrétion rénale du raltitrexed, suggérant par le fait même une interaction potentielle avec d'autres médicaments activement sécrétés tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Toutefois, une analyse des données sur les essais cliniques d'innocuité ne révèle aucun signe d'interaction clinique notable chez les patients traités par TOMUDEX qui recevaient en concomitance des AINS, de la warfarine ou d'autres médicaments communément prescrits.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TOMUDEX (raltitrexed) est un analogue du folate de quinazoline qui inhibe de façon sélective la thymidylate synthétase (TS). La thymidylate synthétase est une enzyme essentielle à la synthèse de novo du triphosphate de thymidine (TTP), un nucléotide requis exclusivement pour la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'inhibition de la thymidylate synthétase conduit à la fragmentation de l'ADN et à la mort cellulaire.

10.2 Pharmacodynamie

Le raltitrexed est acheminé dans les cellules par l'intermédiaire d'un transport actif de folate réduit (RFC) pour subir ensuite une importante réaction de polyglutamation par l'enzyme folylpolyglutamate synthétase (FPGS) en diverses formes polyglutamiques qui sont retenues dans les cellules et qui constituent des inhibiteurs encore plus puissants de la thymidylate synthétase. La polyglutamation du raltitrexed accroît le pouvoir inhibiteur sur la thymidylate synthétase et prolonge la durée de cette inhibition dans les cellules, ce qui peut contribuer à l'activité antitumorale. La polyglutamation pourrait aussi contribuer à accroître la toxicité liée à la rétention du médicament dans les tissus sains.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration intraveineuse d'une dose de 3,0 mg/m², le profil concentration-temps est triphasique. Les concentrations maximales, à la fin de la perfusion, sont suivies d'une chute initiale rapide. Cette chute est à son tour suivie d'une phase d'élimination lente. Les principaux paramètres pharmacocinétiques pertinents sont présentés ci-dessous :

Tableau 8 – Principaux paramètres pharmacocinétiques du raltitrexed

| C_{\max} (ng/mL) | $ASC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) | CL (mL/min) | CL_r (mL/min) | $V_{\text{éq}}$ (L) | $T_{1/2\beta}$ (h) | $t_{1/2\gamma}$ (h) |
|-----------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 656 | 1856 | 51,6 | 25,1 | 548 | 1,79 | 198 |

C_{\max} : concentration plasmatique maximale

CL : clairance

CL_r : clairance rénale

$t_{1/2\beta}$: demi-vie de deuxième phase

$t_{1/2\gamma}$: demi-vie terminale

ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps

$V_{\text{éq}}$: volume de distribution à l'état d'équilibre

Absorption

Aux doses cliniques testées, les concentrations maximales de raltitrexed se sont accrues de façon linéaire proportionnellement à la dose.

Distribution

Le raltitrexed se lie aux protéines dans une mesure de 93 % chez l'humain.

Métabolisme

On ne constate aucune accumulation plasmatique cliniquement significative du raltitrexed chez les patients dont la fonction rénale est normale et ce, pendant une administration répétée, à trois semaines d'intervalle.

Dans l'étude suivant l'administration de raltitrexed radiomarqué [^{14}C], environ la moitié du marqueur n'a pas été récupérée pendant la période de l'étude, ce qui porte à croire qu'une proportion (50 %) de la dose de raltitrexed est retenue dans les tissus, peut-être sous forme de polyglutamates de raltitrexed, au-delà de la période de mesure. Des traces du marqueur ont été décelées dans les globules rouges le 29^e jour.

Élimination

Mis à part la polyglutamation intracellulaire attendue, le raltitrexed a été excrété principalement (environ 50 %) sous forme inchangée dans l'urine. Il est également excrété dans les selles, 15 % environ de la dose, sur une période de 10 jours.

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique du raltitrexed est indépendante de l'âge et du sexe.

- **Enfants** : La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les enfants.
- **Insuffisance hépatique** : L'insuffisance hépatique légère (grade 2 – OMS) ou modérée (grade 3 – OMS) a entraîné une réduction de la clairance plasmatique de moins de 25 %.
- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale de gravité légère ou modérée (clairance de la créatinine de 25 à 65 mL/min) a provoqué une réduction notable (environ 50 %) de la clairance plasmatique du raltitrexed.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder à une température entre 2 et 25 °C, à l'abri de la lumière. Une fois reconstitué, TOMUDEX est chimiquement stable pendant 24 heures à une température de 25 °C et à la lumière ambiante; cependant, il est recommandé de réfrigérer TOMUDEX afin d'éviter toute contamination bactériologique (*pour plus de détails, voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution*).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Instructions spéciales :

TOMUDEX est un médicament cytotoxique qui doit être manipulé suivant les procédures en vigueur pour ces agents dans chaque établissement. Il est recommandé de respecter pour le moins les mesures suivantes :

Toute portion inutilisée de la solution pour injection ou de la solution reconstituée doit être jetée suivant les directives applicables aux médicaments cytotoxiques.

TOMUDEX doit être reconstitué par un personnel formé à cette technique et dans un endroit réservé à la reconstitution des agents cytotoxiques. Les préparations cytotoxiques telles que TOMUDEX ne doivent pas être manipulées par des femmes enceintes.

La reconstitution doit normalement se faire dans une zone d'accès partiellement restreinte dotée de dispositifs d'extraction, par exemple une enceinte à flux laminaire, et les surfaces de travail doivent être recouvertes de papier hydrophile doublé de plastique jetable.

Le port de vêtements de protection appropriés, notamment de lunettes et de gants chirurgicaux, est de rigueur. En cas de contact avec la peau, rincer immédiatement à grande eau. En cas d'éclaboussures dans les yeux, rincer à l'eau claire pendant au moins 10 minutes en tenant les paupières écartées. Consulter un médecin.

Tout renversement de produit doit être nettoyé conformément aux mesures standards en vigueur pour la manipulation d'agents chimiothérapeutiques.

Les déchets doivent être détruits par incinération conformément aux normes en vigueur pour la manipulation d'agents cytotoxiques.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

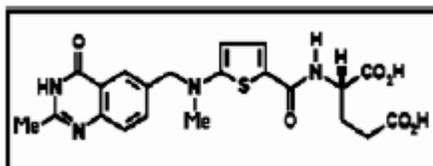
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : raltitrexed

Nom chimique : Acide N-[(5-{méthyl[(2-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-6-quinazoliny]méthyl]amino}-2-thiényl)carbonyl]-L-glutamique (UICPA)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{22}N_4O_6S$ et 458,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le raltitrexed est une poudre de couleur brunâtre à brun jaunâtre pâle. D'après les valeurs estimées du pKa des deux groupes acide carboxylique (4,5 et 5,7 à 25 °C), la solubilité varie en fonction du pH. Le point de fusion du raltitrexed est de 179 à 181 °C.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

Dans les essais cliniques, TOMUDEX (raltitrexed), administré à raison d'une dose unique de 3 mg/m² i.v. toutes les 3 semaines, a présenté une activité antitumorale clinique alliée à un profil de toxicité acceptable chez des patients souffrant d'un cancer colorectal de stade avancé.

14.2 Résultats des études

Quatre essais cliniques à grande échelle ont été menés avec TOMUDEX dans le cancer colorectal de stade avancé. Sur les trois essais comparatifs, deux n'ont démontré aucune différence statistique entre TOMUDEX et l'association 5-fluorouracile et leucovorine sur le plan de la survie, alors que le troisième a mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de l'association 5-fluorouracile et leucovorine. TOMUDEX administré seul s'est révélé aussi efficace que l'association 5-fluorouracile et leucovorine pour ce qui est du taux de réponse objective pour tous les essais.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë :

Les valeurs approximatives de la DL₅₀ pour la souris varient de 875 à 1249 mg/kg. Les valeurs approximatives de la DL₅₀ pour le rat sont supérieures à 500 mg/kg. Chez la souris, les concentrations de 750 mg/kg ou plus ont entraîné la mort par toxicité générale.

Toxicité à long terme :

Dans des études sur le traitement continu d'une durée de 1 mois et de 6 mois pour le traitement intermittent chez le rat, la toxicité était entièrement liée à la nature cytotoxique du médicament. Les principaux organes touchés étaient l'appareil gastro-intestinal, la moelle épinière et les testicules. Dans des études similaires chez le chien, les doses cumulatives équivalentes à celles utilisées en clinique ont provoqué des modifications à médiation pharmacologique dans les tissus en prolifération. Les organes cibles chez le chien étaient les mêmes que chez le rat. La seule observation d'étiologie incertaine était la réduction du rythme cardiaque avec l'augmentation concomitante de l'intervalle R-R chez les chiens recevant des doses élevées de raltitrexed pendant plus de 18 jours consécutifs. Ce phénomène réversible et sans cardiopathie concurrente n'est survenu qu'après un traitement quotidien continu sans période de repos. L'effet n'a pas été observé dans les études de 6 mois dans lesquelles une période de récupération équivalente à celle qui est prescrite en clinique était respectée entre chaque cycle posologique. Le tableau suivant énumère les observations pertinentes pour chacune des études.

Tableau 9 – Toxicité à long terme

| ESPÈCE | DURÉE | N ^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE | VOIE | DOSE MG/KG/JOUR | EFFETS |
|--------------------|--|--|--------------------|------------------------|--|
| Rat Wistar | 5 jours | 24 M + 24 F* | Intra- veineuse | 0; 2; 10; 50 | Aucun changement observé dans les paramètres cliniques ou les résultats histologiques/nécropsiques. |
| Rat Ctrl:(WI)BR | 30 jours | 15 M + 15 F | Intra- veineuse | 0; 1; 5; 15 | Un mâle traité par 5 mg/kg/jour et 9 autres par 15 mg/kg/jour sont morts ou ont été sacrifiés in extremis pendant la période thérapeutique. Deux mâles traités par 15 mg/kg/jour sont morts ou ont été sacrifiés durant la période de retrait du médicament. Cinq femelles traitées par 15 mg/kg/jour sont mortes prématurément et deux autres femelles sont mortes durant la période de retrait. Toutes les morts ont été imputées aux propriétés cytotoxiques du médicament. Les principaux organes cibles étaient l'appareil gastro-intestinal, la moelle osseuse, les testicules/l'épididyme et le thymus. |
| Rat Wistar | 6 mois traitement de 5 jours par mois suivi d'une période de récupération de 23 jours | 35 M + 35 F (0, 25 et 50 mg/kg/jour) 25 M + 35 F (5 mg/kg/jour) | Intra- veineuse | 0; 5; 25; 50 | On n'a dénombré aucune mortalité, ni aucun changement ophtalmologique ou urinaire attribuables au ZD1694. Une réduction de la consommation de nourriture et du gain de poids corporel a été constatée dans tous les groupes posologiques. Des incisives anormales ont été observées chez les animaux recevant 25 ou 50 mg/kg/jour mais on n'a par ailleurs relevé aucun changement histologique. |
| Chien Beagle | 5 jours (étude pilote) | 1 animal/groupe | Intra- veineuse | 0,01; 0,05 | Les animaux traités par voie i.v. à raison de 0,01 mg/kg n'ont manifesté aucun signe d'effets indésirables. Cinq doses quotidiennes de 0,05 mg/kg/jour se sont traduites par des selles molles les jours 1 et 4, et des vomissements les jours 5 à 7. Une déshydratation et une hypothermie ont été observées le jour 7. Du jour 5 au jour 8, les animaux ont perdu leur entrain et ont cessé de se nourrir. La perte de poids est survenue entre les jours 1 et 8 mais au jour 9, le rétablissement était évident et les animaux n'ont présenté aucun signe atypique jusqu'à la fin de l'étude de 62 jours. |
| Chien Beagle | 5 jours | 6 M + 6 F (0 et 0,02 mg/kg/jour) 3 M + 3 F (0,01 et 0,04 mg/kg/jour) | Intra- veineuse | 0; 0,01; 0,02; 0,04 | Tous les chiens ont survécu jusqu'à la nécropsie. L'inappétence, la réduction du poids corporel et le comportement apathique ont été observés dans les groupes traités par 0,02 et 0,04 mg/kg, et 4 chiens du dernier groupe ont eu des vomissements. Aucun changement n'a été noté dans l'analyse d'urine, la coagulation ni sur les plans ophtalmologique et physiologique. |

* Groupe ayant utilisé un nombre supplémentaire d'animaux (par exemple, pour l'étude pharmacocinétique, etc.)

| | | | | | |
|-----------------|--|---|--------------------|--------------------------|---|
| Chien Beagle | 30 jours | 6 M + 6 F (0 et 0,015 mg/kg/jour) 3 M + 3 F (0,005 et 0,01 mg/kg/jour) | Intra- veineuse | 0; 0,005; 0,01; 0,015 | Un mâle et une femelle recevant 0,015 mg/kg/jour ont été sacrifiés (les jours 24 et 19 respectivement) en raison d'une inappétence et d'une détérioration de leur état général. Les autres animaux de ce groupe posologique devant être sacrifiés au jour 30 ont été sacrifiés le jour 24 et les autres ont été privés de traitement jusqu'à la fin de la période de retrait. Tous les animaux traités par 0,01 ou 0,005 mg/kg/jour ont survécu à la période thérapeutique d'un mois. Le poids corporel, la consommation de nourriture, les leucocytes, les neutrophiles, les lymphocytes et les plaquettes ont tous diminué dans les groupes recevant 0,015 mg/kg/jour. On a observé un ralentissement de la fréquence cardiaque associée à un allongement de l'intervalle R-R à la fin de la période thérapeutique de 0,015 mg/kg/jour (24 jours). |
| Chien Beagle | 6 mois traitement de 5 jours par mois suivi d'une période de récupération de 23 jours | 7 M + 7 F (0 et 0,02 mg/kg/jour) 4 M + 4 F (0,005 et 0,01 mg/kg/jour) | Intra- veineuse | 0; 0,005; 0,01; 0,02 | Aucun animal n'est mort durant l'étude et aucun changement ophtalmologique ni physiologique n'a été attribué au ZD1694. On a constaté des baisses cycliques de poids corporel et de consommation de nourriture chez les groupes traités par 0,02 mg/kg. |

Cancérogénicité :

Le pouvoir carcinogène du raltitrexed n'a pas été déterminé.

Mutagénicité :

Le raltitrexed ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames ni à l'occasion des épreuves supplémentaires utilisant *E. coli* ou des cellules ovariennes de hamsters chinois. Le raltitrexed a entraîné des augmentations du degré d'aberrations chromosomiques dans un essai in vitro sur des lymphocytes humains. Cet effet s'est estompé par l'addition de thymidine, confirmant ainsi qu'il était attribuable à la nature antimétabolique du médicament. Un test du micronoyau in vivo chez le rat a indiqué qu'aux doses cytotoxiques, le raltitrexed est capable de causer des lésions chromosomiques dans la moelle osseuse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Les études de fertilité chez le rat indiquent que le raltitrexed peut nuire à la fertilité du mâle. La fertilité est revenue à la normale 3 mois après l'arrêt du traitement. Le raltitrexed a provoqué des anomalies fœtales ainsi qu'une létalité embryonnaire chez les rates gravides.

Études sur la tolérabilité :

Les études sur la tolérabilité périvasculaire chez les animaux n'ont pas révélé de réaction irritante notable.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

 **TOMUDEX^{MD}**

Raltitrexed pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **TOMUDEX** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TOMUDEX** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on TOMUDEX?

TOMUDEX sert à traiter le cancer qui touche le côlon et le rectum (des parties du gros intestin) chez les adultes.

Comment TOMUDEX agit-il?

TOMUDEX contient une substance appelée « raltitrexed » qui fait partie des médicaments utilisés pour la chimiothérapie contre le cancer.

TOMUDEX agit en tuant dans le corps les cellules qui causent certains types de cancers. Votre professionnel de la santé vous l'expliquera de façon plus détaillée.

Quels sont les ingrédients de TOMUDEX?

Ingrédient médicinal : raltitrexed

Ingrédients non médicinaux : phosphate de sodium dibasique, mannitol, azote et hydroxyde de sodium

TOMUDEX se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre pour solution : 2 mg par flacon

N'utilisez pas TOMUDEX dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au raltitrexed ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament (*voir « Quels sont les ingrédients de TOMUDEX? »*);
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes sévères aux reins ou au foie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir TOMUDEX, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes liés au sang, aux reins ou au foie;

- si vous avez déjà subi une radiothérapie (traitement par des doses élevées de rayons X);
- si vous êtes une personne âgée – votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état de santé afin de détecter l'apparition de tout effet secondaire. Les personnes âgées peuvent être plus touchées par les effets secondaires de TOMUDEX.

Autres mises en garde

TOMUDEX vous sera administré par un professionnel de la santé habitué à utiliser des médicaments de chimiothérapie.

Fertilité masculine et féminine :

- Que vous soyez une femme ou un homme, vous **ne devez pas** concevoir d'enfant pendant votre traitement par TOMUDEX et pendant au moins 6 mois après avoir reçu votre dernière dose.
- Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant leur traitement par TOMUDEX. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception qui vous conviennent.
- Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devrez subir un test de grossesse avant le début de votre traitement par TOMUDEX pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : TOMUDEX peut provoquer un malaise ou une faiblesse après son administration. Par ailleurs, votre capacité à conduire un véhicule automobile ou à manœuvrer de la machinerie pourrait être altérée tant que les symptômes persistent. Si vous éprouvez de tels symptômes, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines jusqu'à ce qu'ils disparaissent.

Analyses sanguines : TOMUDEX peut avoir des effets sur le sang, à cause d'effets sur la moelle osseuse et le foie. Votre professionnel de la santé devra régulièrement procéder à des analyses de votre sang pendant que vous recevrez ce médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TOMUDEX :

- Vitamines ou suppléments vitaminiques
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang et empêcher la formation de caillots (anticoagulants)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'inflammation

Comment TOMUDEX s'administre-t-il?

- TOMUDEX sera injecté lentement dans une veine. Normalement, 15 minutes suffisent.
- Votre professionnel de la santé décidera quelle dose exacte vous recevrez, en fonction de votre taille et de votre réaction au traitement.

Dose habituelle

- Votre professionnel de la santé calculera votre dose à partir de votre grandeur et de votre poids.
- Votre professionnel de la santé devra régulièrement procéder à des analyses de votre sang pendant que vous recevrez TOMUDEX. Les résultats de ces analyses aideront le professionnel de la santé à fixer la dose que vous recevrez, qui peut être différente de fois en fois.
- TOMUDEX est en général administré toutes les trois semaines, mais il peut l'être moins souvent; tout dépend des résultats de vos analyses sanguines.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de TOMUDEX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TOMUDEX?

Lorsque vous recevez TOMUDEX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- Perte d'appétit
- Indigestion
- Maux de cœur (nausées)
- Maux de ventre
- Constipation
- Perte de poids
- Éruption cutanée avec démangeaisons
- Douleur aux articulations
- Crampes musculaires
- Enflure des mains, des chevilles ou des pieds
- Sensibilité au toucher et gonflement des tissus sous la peau (cellulite)
- Transpiration
- Perte ou éclaircissement des cheveux
- Grande soif ou sécheresse de la peau (signes de déshydratation)
- Maux de tête
- Altération du goût
- Rougeur ou picotement des yeux (conjonctivite)
- Faiblesse (parfois, symptômes rappelant ceux de la grippe)
- Rougeur de la peau ou desquamation (peau qui pèle)
- Difficulté à dormir (insomnie)

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Anémie (faible quantité de globules rouges) : essoufflement, grande fatigue, pâleur, battements cardiaques rapides, manque d'énergie, faiblesse | | ✓ | |
| Diarrhée | | ✓ | |
| Inflammation des muqueuses : enflure de la bouche, douleur ou ulcères dans la bouche, difficulté à avaler, à manger ou à parler, sécheresse de la bouche et des lèvres, saignement rectal ou douleur quand vous allez à la selle | | ✓ | |
| Neutropénie ou leucopénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre, frissons ou infection, fatigue, douleurs et courbatures, symptômes rappelant ceux de la grippe | | ✓ | |
| Vomissements | | ✓ | |
| FRÉQUENT | | | |
| Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | ✓ | |
| Mal de gorge | | ✓ | |
| Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : tendance à faire des bleus ou à saigner plus longtemps lors d'une blessure, fatigue, faiblesse | | ✓ | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Saignements dans le ventre : selles noires ou goudronneuses, sang rouge clair dans les vomissures ou les selles, crampes abdominales, étourdissements ou faiblesse, fatigue, pâleur, essoufflement | | | ✓ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

TOMUDEX sera conservé par votre professionnel de la santé.

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

Pour en savoir plus sur TOMUDEX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 7 décembre 2021