

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **ISTODAX**<sup>®</sup>

romidepsine pour injection

Poudre lyophilisée pour solution, 10 mg/flacon, perfusion intraveineuse

Agent antinéoplasique  
Inhibiteur des histones désacétylases (HDAC)

ISTODAX<sup>®</sup> (romidepsine) est indiqué pour :

- le traitement de patients atteints d'un lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à une greffe et qui ont déjà reçu au moins une autre forme de traitement systémique.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions. Les bienfaits cliniques d'ISTODAX pour le traitement des patients atteints d'un lymphome T périphérique récidivant/réfractaire ne sont pas encore confirmés. Les patients et les professionnels de la santé doivent être avisés du Programme d'accès restreint. Le traitement par ISTODAX ne doit pas être initié chez de nouveaux patients en dehors d'un contexte expérimental. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant ISTODAX, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

Bristol-Myers Squibb Canada  
2344, boul. Alfred Nobel  
Suite 300  
Montréal, Canada H4S 0A4

Date de l'autorisation initiale:  
27 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282989

<sup>®</sup>ISTODAX est une marque déposée de Celgene Corporation utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

## Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	03/2023
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	03/2023

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose omise.....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>

<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1	Populations particulières.....	14
7.1.1	Femmes enceintes.....	14
7.1.2	Femmes qui allaitent .....	14
7.1.3	Enfants.....	14
7.1.4	Personnes âgées .....	15
7.1.5	Insuffisance hépatique .....	15
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>15</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2	Effets indésirables observées dans les études cliniques.....	16
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	19
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché .....	20
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament .....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique .....	24
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>26</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>26</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>27</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>27</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude .....	27

14.2	Résultats de l'étude.....	29
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>30</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>35</b>

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

### 1 INDICATIONS

ISTODAX® (romidepsine pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à une greffe et qui ont déjà reçu au moins une forme de traitement systémique.

L'approbation se fonde sur les taux de réponse constatés lors d'un essai comportant un seul groupe (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Une amélioration de la survie globale n'a pas été démontrée avec ISTODAX. Les bienfaits cliniques d'ISTODAX pour le traitement des patients atteints d'un lymphome T périphérique récidivant/réfractaire ne sont pas encore confirmés. Le traitement par ISTODAX ne doit pas être initié chez de nouveaux patients en dehors d'un contexte expérimental.

Restriction quant à la distribution

ISTODAX est offert uniquement par l'entremise du Programme d'accès restreint pour des patients qui sont actuellement traités par ISTODAX. Les prescripteurs qui veulent prescrire et délivrer le produit doivent inscrire leurs patients au Programme d'accès restreint. ISTODAX sera retiré du marché canadien après que le dernier patient aura terminé le traitement par ISTODAX. Pour en savoir plus sur le Programme d'accès restreint, communiquez avec le Service d'information médicale au 1 866 463-6267 ou à l'adresse [medical.canada@bms.com](mailto:medical.canada@bms.com).

#### 1.1 Enfants

**Pédiatrie (<18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

#### 1.2 Personnes âgées

**Gériatrie (> 65 ans) :** Aucune différence globale n'a été observée au plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés (> 65 ans) et plus jeunes; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité plus grande chez certains individus plus âgés.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- ISTODAX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la romidepsine ou à tout ingrédient de la préparation. Pour une liste complète, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

ISTODAX® (romidepsine pour injection) doit être administré sous la supervision d'un médecin qui connaît bien l'utilisation de la chimiothérapie et le traitement du lymphome T périphérique.

- Pancytopénie (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

- Allongement de l'intervalle QT (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Infections fatales (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Syndrome de lyse tumorale (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Risque de fœtotoxicité (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#))
- Insuffisance hépatique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#))

ISTODAX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

- Offert uniquement par l'entremise du programme d'accès restreint (voir la section [1 INDICATIONS, Restriction quant à la distribution](#))

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par romidepsine ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin qualifié qui connaît bien les agents de chimiothérapie et son administration doit être restreinte aux unités qui se spécialisent dans l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques.

### 4.1 Considérations posologiques

- ISTODAX (romidepsine pour injection) est modérément émétogène. On a couramment utilisé des antiémétiques lors des essais cliniques sur ISTODAX. On recommande une prémédication par antiémétique.
- Les taux de potassium et de magnésium sériques doivent se trouver à l'intérieur des limites de la normale avant chaque administration d'ISTODAX.
- ISTODAX est destiné à une administration par perfusion intraveineuse uniquement après reconstitution avec le diluant fourni et dilution dans du chlorure de sodium à 0,9 %, USP.
- ISTODAX n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale.
- La posologie doit être ajustée selon la tolérabilité comme on le décrit ci-dessous.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est de 14 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie intraveineuse sur une période de quatre heures aux jours 1, 8 et 15 de cycles de 28 jours. Les cycles doivent être répétés tous les 28 jours à la condition que le patient continue de tirer profit du traitement et qu'il le tolère.

#### Modifications de doses :

##### Toxicités non hématologiques à l'exception de l'alopecie

- Toxicité de grade 2 ou 3 : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 ou aux valeurs de départ; on peut ensuite reprendre le traitement à raison de 14 mg/m<sup>2</sup>. Si la toxicité de grade 3 revient, il faut retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la toxicité soit revenue à un grade ≤ 1 ou aux valeurs de départ, puis la dose doit être réduite à 10 mg/m<sup>2</sup> en permanence.

- Toxicité de grade 4 : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade  $\leq 1$  ou aux valeurs de départ, puis la dose doit être réduite à 10 mg/m<sup>2</sup> en permanence.
- Il faut cesser ISTODAX si les toxicités de grade 3 ou 4 ressurgissent après la réduction de la dose.

#### Toxicités hématologiques

- Neutropénie ou thrombocytopénie de grade 3 ou 4 : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la cytopénie spécifique revienne à une NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  et/ou une numération plaquettaire  $\geq 75 \times 10^9/L$  ou aux valeurs de départ; le traitement peut alors être repris à raison de 14 mg/m<sup>2</sup>.
- Neutropénie fébrile ( $\geq 38,5$  °C) ou thrombocytopénie de grade 4 nécessitant une transfusion plaquettaire : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la cytopénie spécifique revienne à un grade  $\leq 1$  ou aux valeurs de départ, puis la dose doit être réduite à 10 mg/m<sup>2</sup> en permanence.

#### Pédiatrie

- L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques (âge < 18 ans).

#### Gériatrie

- L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX n'ont pas été évaluées chez les patients âgés (âge > 65 ans). Les patients âgés peuvent manifester une sensibilité plus grande au traitement par ISTODAX et pourraient nécessiter des modifications de doses.

#### Insuffisance hépatique

- L'utilisation d'ISTODAX n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (taux de bilirubine > 3 x la limite supérieure de la normale [LSN] et n'importe quel taux d'AST) (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Insuffisance hépatique](#)).
- Dans le cas des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine > 1,5 x la LSN à  $\leq 3$  x la LSN et n'importe quel taux d'AST), réduire la dose de départ d'ISTODAX à 7 mg/m<sup>2</sup> (réduction de 50 %) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Insuffisance hépatique](#)).
- Aucun ajustement de la dose d'ISTODAX n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine  $\leq$  la LSN et taux d'AST > la LSN ou bilirubine > la LSN, mais  $\leq 1,5$  x la LSN et n'importe quel taux d'AST) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Populations particulières et états pathologiques](#), [Insuffisance hépatique](#)).
- Le risque d'effets indésirables associés à ISTODAX peut être supérieur chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Surveiller les patients pour déceler les signes de toxicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et essais de laboratoire](#)).

#### Insuffisance rénale

- Aucune étude sur ISTODAX n'a spécifiquement porté sur les patients souffrant d'insuffisance rénale; par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée quant aux recommandations d'ajustements posologiques (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Populations particulières et états pathologiques](#), [Insuffisance rénale](#)).

### 4.3 Reconstitution

ISTODAX (romidepsine pour injection) doit être manipulé conformément aux procédures recommandées pour la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques.

ISTODAX doit être reconstitué avec le diluant fourni, puis dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, avant d'être administré en perfusion intraveineuse.

Teneur du flacon	Volume de diluant à ajouter dans le flacon	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
10 mg/flacon	2,2 mL du diluant fourni	2 mL	5 mg/mL

- Chaque flacon monodose de 10 mg d'ISTODAX qui contient 11 mg de romidepsine doit être reconstitué avec 2,2 mL du diluant fourni (le flacon contient 2,4 mL de diluant). Au final, le flacon monodose reconstitué de 10 mg contient 2,2 mL de solution d'ISTODAX, qui inclut un surplus de 0,2 mL. Au moyen d'une seringue adéquate et par technique aseptique, retirer 2,2 mL de diluant du flacon fourni et l'injecter délicatement dans le flacon d'ISTODAX pour injection. Agiter le contenu du flacon jusqu'à ce qu'il ne reste plus de particules visibles dans la solution qui en résulte. La solution reconstituée contiendra 5 mg/mL d'ISTODAX.
- Extraire du flacon la quantité appropriée d'ISTODAX pour administrer la dose voulue en utilisant la technique aseptique requise. Avant la perfusion intraveineuse, diluer encore ISTODAX dans 500 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.

### 4.4 Administration

Administrer la perfusion sur une période de quatre heures.

#### Stabilité et compatibilité

Il faut préparer ISTODAX immédiatement avant l'emploi et la solution reconstituée puis diluée doit être administrée le plus rapidement possible. La solution d'ISTODAX reconstituée est chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à huit heures à la température ambiante. La solution diluée est compatible avec les sacs de perfusion de chlorure de polyvinyle (PVC), d'éthylène vinyle acétate (EVA) et de polyéthylène (PE), de même qu'avec les bouteilles de verre et elle est chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante. Toutefois, elle doit être administrée le plus rapidement possible après la dilution.

Il faut inspecter visuellement les produits médicamenteux parentéraux pour déceler la présence de particules et de coloration anormale avant leur administration, lorsque la solution et son contenant le permettent.

### 4.5 Dose omise

Si une dose est omise, il faut l'administrer le plus tôt possible, sauf s'il reste cinq jours ou moins avant la prochaine dose prévue, auquel cas la posologie peut reprendre comme prévu.



## 5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune information spécifique au sujet du traitement du surdosage par ISTODAX (romidepsine pour injection). Les toxicités observées lors d'une étude sur une dose simple de romidepsine administrée par voie intraveineuse à des rats ou à des chiens équivalant à 2,2 fois la dose recommandée chez l'être humain selon la surface corporelle ont inclus : respiration irrégulière, battements cardiaques irréguliers, démarche chancelante, tremblements et convulsions toniques (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En cas de surdose, il est envisageable d'appliquer les mesures de soutien habituelles, par exemple, surveillance clinique et traitements d'appoint, selon le cas.

Il n'existe aucun antidote connu à la romidepsine et on ignore si elle est dialysable.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1: Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée, 10 mg de romidepsine par flacon	alcool déshydraté, povidone, propylène glycol

ISTODAX (romidepsine pour injection) est présenté en trousse contenant chacune deux flacons. ISTODAX est une poudre lyophilisée stérile présentée dans un flacon monodose de 10 mg contenant 11 mg de romidepsine et 22 mg de l'agent de charge, povidone, USP. Le diluant pour ISTODAX est une solution claire stérile présentée en flacons monodoses renfermant 2,4 mL (2,2 mL volume disponible) de 80 % (v/v) de propylène glycol, USP et de 20 % (v/v) d'alcool déshydraté, USP.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

L'asthénie/fatigue ont souvent été signalées lors des essais cliniques sur ISTODAX, mais ont en général été d'intensité légère à modérée. Il faut informer les patients qui en souffrent de ne pas conduire d'automobile, utiliser de machinerie ou effectuer des tâches dangereuses (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-comportement](#)).

### Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été effectuée avec la romidepsine (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc et anomalies électrocardiographiques : ISTODAX a été associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)). De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes.

La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut se manifester chez un patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il faut faire particulièrement attention lorsqu'on administre ISTODAX aux patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes durant le traitement par un médicament allongeant l'intervalle QTc. Les facteurs de risques de torsade de pointes dans la population en général incluent, sans s'y limiter, les suivants : sexe féminin; âge de  $\geq 65$  ans; allongement de l'intervalle QT/QTc de base; présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital; antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans; (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, trouble de la conduction); antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou récent rétablissement du rythme après une fibrillation auriculaire); déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou problèmes de santé susceptibles d'occasionner des déséquilibres électrolytiques (p. ex. troubles alimentaires); bradycardie ( $< 50$  battements par minute); événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); diabète sucré et neuropathie autonome.

Les médecins qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc devraient dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament démontrées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament.

L'allongement de l'intervalle QTc, de même que plusieurs anomalies morphologiques à l'ÉCG (y compris des anomalies de l'onde T et du segment ST), ont été signalés dans des études cliniques. Plusieurs des anomalies morphologiques à l'ÉCG étaient également observées au départ. Ces changements ÉCG se sont révélés transitoires et n'ont été associés ni à des problèmes cardiovasculaires fonctionnels ni à des symptômes. La portée clinique de ces changements est inconnue.

Compte tenu des changements ÉCG potentiels, il faut effectuer un ÉCG au départ chez tous les patients. Le potassium et le magnésium sériques doivent se situer à l'intérieur des limites de la normale avant chaque administration d'ISTODAX.

Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire importante et les patients sous anti-arythmiques ou sous médicaments pouvant entraîner un allongement significatif du QT, des précautions s'imposent au plan de la surveillance cardiovasculaire, par exemple ÉCG et électrolytes de contrôle au départ, puis

périodiquement en cours de traitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Fréquence cardiaque** : ISTODAX a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)). La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiaque ischémique ou de tachyarythmies.

**Généralités** : Les patients qui ont des antécédents cardiaques importants ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée sur les sujets présentant des antécédents cardiaques significatifs.

#### Interactions médicamenteuses

##### Anticoagulants dérivés de la coumarine

Les médecins doivent surveiller étroitement le temps de prothrombine (TP) et le ratio international normalisé (RIN) chez les patients qui reçoivent concomitamment ISTODAX et des dérivés de la coumarine (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

##### Contraceptifs renfermant des œstrogènes

Les femmes fertiles doivent être informées qu'ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

#### **Gastro-intestinal**

Des réactions gastro-intestinales, telles que nausées, vomissements, constipation et diarrhée, ont été signalées fréquemment, mais se sont révélées généralement d'intensité légère à modérée et bénignes, la plupart des patients ayant continué de prendre ISTODAX malgré ces effets indésirables gastro-intestinaux. La déshydratation associée aux vomissements et/ou à la diarrhée a été rare. L'utilisation d'antiémétiques est recommandée et ces agents ont souvent été administrés lors des essais cliniques.

#### **Hématologique**

Le traitement par ISTODAX peut provoquer la thrombocytopénie, la leucopénie (neutropénie et lymphopénie), l'anémie et la neutropénie fébrile. La fréquence des cytopénies de grade 3 ou 4 parmi les 131 patients de l'étude pivot sur le LPT a été de 24 %, 6 %, 11 % et 3 %, respectivement. Ces paramètres hématologiques doivent par conséquent être vérifiés durant le traitement par ISTODAX et la dose sera modifiée au besoin (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Dans l'essai clinique pivot sur le LTP, une élévation de grade 3 de l'aspartate aminotransférase (AST) est survenue chez 1 patient (< 1 %). On n'a observé aucune élévation de grade 3 ou 4 de l'alanine aminotransférase (ALT) ni de la gamma-glutamyltransférase.

## Immunitaire

Des infections graves, parfois fatales, y compris la pneumonie, la septicémie, les infections opportunistes, telles que la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPJ) et la réactivation virale, y compris du virus Epstein-Barr, du virus de l'hépatite B et du cytomégalovirus (CMV) ont été signalées lors des essais cliniques sur ISTODAX. Ces infections peuvent survenir durant le traitement et dans les 30 jours suivant le traitement et le risque est parfois plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de traitement par anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes lymphocytaires et chez les patients dont la maladie affecte la moelle osseuse. On a observé un taux d'infections de 57 % chez les patients atteints de LTP et les types les plus fréquemment signalés ont été les infections des voies respiratoires supérieures (9 %), les infections urinaires (7 %), la pneumonie (7 %), la candidose orale (6 %), la septicémie et la nasopharyngite (5 %). Des infections de grade  $\geq 3$  ont affecté 20 % des patients atteints de LTP, ce qui pourrait s'expliquer par les risques propres à la maladie, tels que l'atteinte médullaire, et par des antécédents de chimiothérapie et/ou de greffe de moelle osseuse.

Des cas de réactivation de l'hépatite B et des infections par le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr ont été signalés. Il faut envisager une surveillance ou une prophylaxie.

La réactivation d'une infection par le virus Epstein-Barr ayant mené à l'insuffisance hépatique et dans un cas, au décès, est survenue lors d'un essai regroupant des patients atteints de lymphome extraganglionnaire à cellules tueuses et à lymphocytes T récidivant ou réfractaire (indication non approuvée).

## Troubles du métabolisme et de la nutrition

### Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez 2 % des patients atteints de LTP de stade III/IV. Il faut surveiller étroitement les patients présentant une maladie de stade avancé et/ou un important fardeau tumoral, appliquer les précautions appropriées et instaurer un traitement selon le cas.

## Surveillance et essais de laboratoire

### Hématologiques

Le traitement par ISTODAX peut provoquer la thrombocytopénie, la leucopénie (neutropénie et lymphopénie) et l'anémie; par conséquent, il faut surveiller ces paramètres hématologiques durant un traitement par ISTODAX, au moins avant chaque cycle de traitement, et modifier la dose en conséquence (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Biochimiques

Compte tenu du risque d'anomalies à l'ECG, les taux de potassium et de magnésium doivent se situer à l'intérieur des limites de la normale avant l'administration d'ISTODAX. On surveillera étroitement le temps de prothrombine (TP) et le ratio international normalisé (RIN) chez les patients qui reçoivent concomitamment ISTODAX et des dérivés de la coumarine.

## Toxicités cardiaques

Chez les patients qui présentent un syndrome du QT long congénital, les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire importante et les patients traités par anti-arythmiques ou produits médicinaux susceptibles d'entraîner un allongement significatif du QT, on appliquera les précautions appropriées au plan de la surveillance cardiovasculaire, par exemple : contrôle des électrolytes et des ECG au départ, puis périodiquement durant le traitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#); [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

## **Rénal**

Aucune étude sur ISTODAX n'a spécifiquement porté sur les patients souffrant d'insuffisance rénale. Selon l'analyse pharmacocinétique dans la population, on ne s'attend pas à ce que l'insuffisance rénale influe significativement sur l'exposition au médicament (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale](#)). L'utilisation d'ISTODAX chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'a pas été évaluée; par conséquent, il faut traiter ces patients avec prudence.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

La romidepsine peut nuire à la fertilité masculine et féminine. Des études animales ont révélé des anomalies morphologiques affectant les testicules et les glandes mammaires (chez les mâles) et les ovaires, l'utérus, le vagin et les glandes mammaires (chez les femelles) après une administration répétée chez des rats et des chiens à des doses donnant lieu à une exposition inférieure comparativement aux doses cliniques) (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Ces anomalies pourraient être irréversibles. Il faut informer les patients que leur fonction sexuelle/reproductive pourrait être compromise par le traitement par ISTODAX.

- **Femmes fertiles**

Il faut informer les femmes fertiles des dangers potentiels pour le fœtus, qui incluent un risque d'anomalies congénitales et de mort fœtale (embryotoxicité). Les femmes fertiles doivent passer un test de grossesse avant le début du traitement par ISTODAX.

En raison du risque potentiel pour le fœtus, les femmes fertiles doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant qu'elles reçoivent un traitement par ISTODAX. Elles doivent utiliser une contraception efficace pendant leur traitement par ISTODAX et jusqu'à huit semaines après la fin du traitement. Étant donné qu'ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes, elles doivent utiliser d'autres méthodes contraceptives (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Certaines données non cliniques donnent à penser qu'ISTODAX peut se lier aux récepteurs des œstrogènes et moduler ainsi les signaux œstrogéniques (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ignore si la romidepsine exerce des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques quelconques.

- **Patients de sexe masculin**

On ignore si la romidepsine est présente dans le sperme. Il faut recommander aux patients de sexe

masculin d'utiliser une contraception efficace pour éviter de procréer durant un traitement par ISTODAX et jusqu'à un mois après le traitement. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des condoms avec spermicide, même s'ils ont subi une vasectomie, pendant tout rapport sexuel avec des partenaires de sexe féminin pendant qu'ils sont traités par ISTODAX.

Sur la base d'études menées chez l'animal, la romidepsine peut affecter la fonction sexuelle et la fertilité (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On peut envisager de conserver le sperme avant le début du traitement par ISTODAX.

### **Sensibilité/résistance**

L'hypotension et d'autres symptômes possibles d'hypersensibilité à la molécule ont été observés, quoique rarement, durant la perfusion d'ISTODAX.

### **Troubles vasculaires**

Dans l'étude pivot sur le LTP, quatre patients (3 %) et 2 patients (2 %) ont présenté des problèmes de thrombose veineuse profonde ou d'hypotension de grade 3 ou 4, respectivement (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il ne faut pas administrer ISTODAX durant la grossesse. Compte tenu de son mode d'action et des résultats obtenus chez les animaux, ISTODAX peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Chez des rates gravides, la romidepsine s'est révélée embryocide et tératogène à des doses/expositions inférieures aux doses utilisées chez l'être humain. Les effets fœtaux liés au médicament ont inclus : rotation des membres, dysplasie de la rétine, interruption de la crosse de l'aorte et incidence accrue de côtes thoraciques surnuméraires (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si la romidepsine est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu du risque pour le nourrisson, il faut informer les mères qu'elles doivent s'abstenir d'allaiter pendant un traitement par romidepsine.

### **7.1.3 Enfants**

**Pédiatrie (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Gériatrie (> 65 ans) :** Dans l'étude GPI-06-0002, 38 % des patients avaient > 65 ans. On n'a noté aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité plus grande chez certains individus plus âgés.

#### 7.1.5 Insuffisance hépatique

ISTODAX n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, car la dose sécuritaire de la romidepsine n'a pas été établie pour cette population de patients (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états](#)). Compte tenu des résultats d'une étude sur l'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, si on juge que les bienfaits sont supérieurs aux risques, on recommande de réduire la dose de départ de 50 % à 7 mg/m<sup>2</sup> (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)). Le risque que des effets indésirables associés à ISTODAX surviennent peut être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Surveiller les patients pour déceler les signes de toxicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ISTODAX (romidepsine pour injection) a été évaluée chez 131 patients atteints de LTP dans une étude clinique comportant un seul groupe (GPI-06-0002) au cours de laquelle les sujets ont reçu une dose de départ de 14 mg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne du traitement et le nombre de doses ont été de 5,6 mois et de 15,5 doses, respectivement, correspondant à environ six cycles.

**Effets indésirables courants :** Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus courants signalés ont été : troubles de la fonction gastro-intestinale (GI) (82 %), y compris nausées avec ou sans vomissements (64 %), diarrhée (36 %) et constipation (30 %); troubles hématologiques (57 %), y compris thrombocytopenie (41 %), neutropénie (30 %) et anémie (24 %); manifestations asthéniques (55 %), y compris fatigue (41 %) et asthénie (16 %); infections (55 %); pyrexie (35 %); anorexie (28 %) et dysgueusie (21 %).

**Effets indésirables graves :** Les infections ont été le type d'EIG le plus souvent signalé; 26 patients (20 %) ont présenté une infection grave durant l'étude GPI-06-0002. Les effets indésirables graves signalés chez ≥ 2 % des patients lors de l'étude GPI-06-0002 ont été : pyrexie (8 %), pneumonie, septicémie, vomissements (5 %), cellulite, thrombose veineuse profonde (4 %), neutropénie fébrile, douleur gastro-intestinale et abdominale (3 %), douleur thoracique, neutropénie, embolie pulmonaire, dyspnée et déshydratation (2 %).

La réactivation des infections opportunistes, y compris virales, a été signalée chez des patients atteints de LTP (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Dans l'étude GPI-06-0002, des décès ont été enregistrés dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose chez huit patients (6 %), le plus souvent en raison de la progression de la maladie. On a dénombré cinq décès attribuables à des infections dans le contexte de la progression de la maladie

accompagnées de défaillance pluri-organique/septicémie, pneumonie, choc septique, septicémie à *Candida* et septicémie/choc cardiogénique.

### **Modifications de doses et abandons**

Parmi les 131 patients souffrant de LTP inscrits à l'étude pivot, 63 (48 %) ont eu besoin d'au moins une suspension de dose et 14 (11 %) ont eu besoin d'au moins une réduction de dose pour la prise en charge d'un effet indésirable. Les doses ont le plus souvent été suspendues pour la prise en charge de la thrombocytopenie (23 patients; 18 %) et de la neutropénie (15 patients; 11 %). Parmi les autres effets indésirables ayant nécessité une suspension de dose chez > 2 patients, mentionnons : asthénie, diarrhée, fatigue, pneumonie, pyrexie et infections des voies respiratoires supérieures (3 patients chacun; 2 %). Le seul effet indésirable ayant nécessité une réduction de dose chez > 2 patients a été la thrombocytopenie (4 patients; 3 %).

On a signalé des effets indésirables ayant entraîné l'abandon chez 25 patients (19 %) sur les 131. Les effets indésirables les plus courants qui ont entraîné des abandons ont été : thrombocytopenie et pneumonie (3 patients chacune, 2 %) et fatigue, septicémie et dyspnée (2 patients chacune, 2 %). Tous les autres effets indésirables ayant entraîné des abandons ont été signalés chez un patient chacun.

## **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

Les principaux groupes de réactions indésirables cliniquement importantes auxquelles on peut s'attendre chez les patients traités par romidepsine sont les troubles digestifs, les problèmes asthéniques, les infections, les toxicités hématologiques et les anomalies de la biochimie clinique.

Le [Tableau 2](#) ci-dessous dresse la liste des effets indésirables observés lors de l'étude GPI-06-0002 selon les critères de terminologie courante du National Cancer Institute appliqués aux réactions indésirables (NCI-CTCAE, Version 3.0) pour lesquels un lien causal avec le traitement par ISTODAX a pu raisonnablement être établi.

**Tableau 2: Effets indésirables au médicament survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de LTP lors de l'étude GPI-06-0002 (n = 131) (suite)**

Effets indésirables	Étude GPI-06-0002	
	Tous	Grade 3 ou 4
<i>Tous effets indésirables</i>	128 (97)	88 (67)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	77 (59)	3 (2)
Vomissements	51 (39)	6 (5)
Diarrhée	47 (36)	3 (2)
Constipation	39 (30)	1 (< 1)
Douleur abdominale	18 (14)	3 (2)



Effets indésirables	Étude GPI-06-0002	
	Tous	Grade 3 ou 4
Stomatite	14 (11)	0
Dyspepsie	11 (8)	0
Douleur abdominale haute	9 (7)	1 (< 1)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Asthénie/fatigue <sup>a</sup>	72 (55)	11 (8)
Pyrexie	47 (36)	8 (6)
Frissons	14 (11)	1 (< 1)
Œdème périphérique	13 (10)	1 (< 1)
Douleur thoracique	10 (8)	4 (3)
Douleur	10 (8)	1 (<1)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Thrombocytopénie	53 (41)	32 (24)
Neutropénie	39 (30)	26 (20)
Anémie	33 (25)	14 (11)
Leucopénie	16 (12)	8 (6)
Troubles métaboliques et alimentaires		
Anorexie	37 (28)	2 (2)
Hypokaliémie	14 (11)	3 (2)
Baisse de l'appétit	12 (9)	1 (< 1)
Hypomagnésémie	9 (7)	0
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie	27 (21)	0
Céphalées	19 (15)	0
Étourdissements	11 (8)	0
Léthargie	8 (6)	1 (< 1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	23 (18)	0
Dyspnée	17 (13)	3 (2)
Douleur oropharyngée	8 (6)	0
Rhinorrhée	8 (6)	0

Effets indésirables	Étude GPI-06-0002	
	Tous	Grade 3 ou 4
Contrôles		
Baisse du poids	14 (11)	0
Troubles cardiaques		
Tachycardie	13 (10)	0
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Spasmes musculaires	12 (9)	0
Myalgie	8 (6)	1 (< 1)
Dorsalgie	9 (7)	1 (< 1)
Douleur aux membres	7 (5)	0
Arthralgie	7 (5)	2 (2)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (9)	2 (2)
Infection urinaire	9 (7)	1 (< 1)
Pneumonie	9 (7)	7 (5)
Candidose orale	8 (6)	1 (< 1)
Septicémie	7 (5)	7 (5)
Cellulite	6 (5)	5 (4)
Nasopharyngite	7 (5)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	12 (9)	0
Lésion cutanée	11 (8)	0
Érythème	10 (8)	1 (< 1)
Diaphorèse nocturne	9 (7)	0
Sécheresse de la peau	8 (6)	0
Troubles vasculaires		
Hypotension	11 (8)	2 (2)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	9 (7)	0
Insomnie	9 (7)	0
Dépression	6 (5)	0

<sup>a</sup> Combinaison de termes préférés (TP) MedDRA, de termes de haut niveau (THN) ou de classes par

système et organe (CSO). Les termes plutôt que les TP MedDRA individuels sont présentés pour dresser un tableau plus précis des types similaires de réactions indésirables au médicament.

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Un sommaire de la proportion de patients qui ont connu des changements entre leurs valeurs de départ et leurs valeurs plus élevées durant l'étude sur la base des CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) est présenté au [Tableau 3](#) pour les paramètres hématologiques et biochimiques.

**Tableau 3: Changements entre valeur de départ et pire valeur obtenue durant l'étude selon le grade CTC**

Paramètres de laboratoire	Étude GPI-06-0002	
	Tous changements <sup>1</sup> n/N (%)	Grade 3 ou 4 <sup>2</sup> n/N (%)
Hématologie		
Baisse de l'hémoglobine	81/129 (63)	13/129 (10)
Baisse des plaquettes	103/129 (80)	37/129 (29)
Baisse des lymphocytes	78/129 (61)	53/129 (41)
Baisse des globules blancs	72/129 (56)	16/129 (12)
Baisse des neutrophiles	59/129 (46)	26/129 (20)
Biochimie clinique		
Augmentation du sodium	10/129 (8)	2/129 (2)
Baisse du sodium	33/129 (26)	8/129 (6)
Augmentation du potassium	26/129 (20)	3/129 (2)
Baisse du potassium	28/129 (22)	4/129 (3)
Augmentation du calcium	10/129 (8)	1/129 (< 1)
Baisse du calcium	51/129 (40)	3/129 (2)
Augmentation du magnésium	49/129 (38)	28/129 (22)
Baisse du magnésium	24/129 (19)	0
Augmentation de la créatinine	21/129 (16)	0
Augmentation de l'AST	30/127 (24)	3/127 (2)
Augmentation de l'ALT	36/124 (29)	3/124 (2)
Augmentation de la phosphatase alcaline	24/128 (19)	0
Baisse de l'albumine	42/125 (34)	3/125 (2)
Augmentation de la bilirubine	11/128 (9)	0

<sup>1</sup> Tout changement entre la valeur de départ et la pire valeur enregistrée durant l'étude (p. ex. inclut les changements d'un grade 0 au départ à un grade 1 en cours de traitement)

<sup>2</sup> Tout changement entre la valeur de départ et la pire valeur de grade 3 ou 4 enregistrée durant l'étude (p. ex. inclut les changements d'un grade 3 au départ à un grade 4 en cours de traitement)

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

**Infections et infestations :** La réactivation virale (VEB, y compris un cas fatal, virus de l'hépatite B et CMV) a été signalée lors des essais cliniques suite à la mise en marché.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Enzyme CYP3A4 du cytochrome P450

La romidepsine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Des interactions sont susceptibles de survenir avec des médicaments/aliments/plantes médicinales qui inhibent ou induisent cette enzyme.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude n'a mesuré les effets d'ISTODAX sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie. Toutefois, le traitement par ISTODAX est souvent associé à de l'asthénie et de la fatigue (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut informer les patients qui en sont affectés de ne pas conduire d'automobile, utiliser de machinerie ou effectuer des tâches dangereuses.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 4: Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Dérivés de la coumarine	EC	Prolongation du TP et élévation du RIN observées chez un patient sous ISTODAX coadministré avec la warfarine.	Même si l'interaction potentielle entre ISTODAX et les dérivés de la coumarine n'a pas fait l'objet d'études formelles, les médecins doivent surveiller étroitement le TP et le RIN des patients traités concomitamment par ISTODAX et des dérivés de la coumarine.

Contraceptifs à base d'œstrogènes	T	Un test de fixation <i>in vitro</i> a déterminé que la romidepsine entre en compétition avec le $\beta$ -estradiol pour sa fixation aux récepteurs œstrogéniques.	Il faut informer les femmes fertiles qu'ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (voir la section <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes</a> ). Par conséquent, les patients traités par ISTODAX doivent utiliser d'autres méthodes contraceptives, c'est-à-dire, sans œstrogènes (p. ex. condom, stérilet). On surveillera les signes cliniques d'une carence œstrogénique chez les patientes qui utilisent des œstrogènes comme hormonothérapie substitutive.
Médicaments inhibant les systèmes de transport de médicaments	T	La romidepsine est un substrat de la glycoprotéine P à l'origine d'un mécanisme d'efflux (P-gp, ABCB1).	Si on administre ISTODAX avec des médicaments qui inhibent la P-gp, on risque une augmentation des concentrations de romidepsine et la prudence s'impose.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

**Inhibiteur du CYP3A4** : Les puissants inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 font augmenter les concentrations de romidepsine. Dans un essai pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses, le puissant inhibiteur du CYP3A4 kétoconazole a fait augmenter la romidepsine ( $ASC_{\infty}$ ) d'environ 25 %. Il faut surveiller la toxicité liée à une augmentation de l'exposition à la romidepsine lorsque cette dernière est coadministrée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole).

**Inducteur du CYP3A4** : On évitera la coadministration d'ISTODAX avec la rifampicine. Dans une étude pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses, lors d'une administration concomitante de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A4), l'exposition à la romidepsine a augmenté d'environ 80 % et 60 % aux plans de l' $ASC_{\infty}$  et de la  $C_{max}$ , respectivement. En général, la coadministration d'inducteurs du CYP3A4 réduit les concentrations de médicaments métabolisés par cette enzyme. L'augmentation de l'exposition observée après une coadministration avec la rifampicine est probablement due à l'inhibition par la rifampicine d'un processus d'absorption hépatique indéterminé qui limite l'accès de la romidepsine au CYP3A4 induit. On ignore si d'autres puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. dexaméthasone, carbamazépine, phénytoïne, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, millepertuis) peuvent modifier l'exposition à ISTODAX. Par conséquent, on évitera l'administration concomitante d'ISTODAX et de puissants inducteurs du CYP3A4.

**Autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc :** La prudence s'impose si on administre ISTODAX avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes incluent, sans s'y limiter, les exemples de la liste suivante. Les classes chimiques/pharmacologiques sont citées si certains agents desdites classes (sans qu'ils s'y trouvent tous) ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes :

- antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (ISRS/ISRN) p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex. dolasétron, ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. vandetanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histones désacétylases (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs β<sub>2</sub> adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

**Médicaments qui peuvent occasionner une baisse des taux d'électrolytes :** Éviter dans la mesure du possible l'emploi concomitant de médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes durant un traitement par ISTODAX. Les médicaments qui peuvent perturber les concentrations d'électrolytes incluent, sans s'y limiter, les suivants :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et connexes;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Les listes ci-dessus de médicaments pouvant avoir des interactions ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Surveillance et essais de laboratoire; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#)).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les patients doivent s'abstenir de prendre du millepertuis.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La romidepsine est un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC). Les HDAC catalysent l'élimination des groupes acétyles à partir des résidus de lysine acétylée dans les histones, ce qui entraîne la modulation de l'expression génique. Les HDAC désacétylent également les protéines non-histones, comme les facteurs de transcription. *In vitro*, la romidepsine entraîne l'accumulation des histones acétylés et induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de certaines lignées de cellules cancéreuses. Le mécanisme par lequel s'exercent les effets antinéoplasiques de la romidepsine observés lors des études non cliniques et cliniques n'a pas encore été entièrement élucidé.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Électrophysiologie cardiaque

L'effet potentiel de la romidepsine sur l'intervalle QTcF a été évalué chez 26 patients souffrant de cancers avancés à qui de la romidepsine a été administrée à raison de 14 mg/m<sup>2</sup> en perfusions intraveineuses de quatre heures et à raison de 8, 10 ou 12 mg/m<sup>2</sup> en perfusions d'une heure.

Des allongements du QTcF ( $QTcF = QT/[RR/1000]^{0,33}$ ) ont aussi été observés, soit un allongement maximum moyen de 10,7 ms, deux heures après le début de la perfusion de romidepsine. Vingt-quatre heures après le début de la perfusion de romidepsine, l'allongement moyen de l'intervalle QTc était de 5,5 ms. L'interprétation des données sur l'intervalle QTcF peut avoir subi l'influence de variables de confusion, telles que l'utilisation de prémédications antiémétiques allongeant le QTc chez la plupart des sujets (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Surveillance et Essais de laboratoire](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La romidepsine a été associée à une accélération tardive et dépendante de la concentration de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'un cancer avancé, soit une accélération moyenne maximum de la fréquence cardiaque de 18,2 bpm observée six heures après le début de la perfusion de romidepsine chez des patients traités à raison de 14 mg/m<sup>2</sup> en perfusions de quatre heures. Vingt-quatre heures après le début de la perfusion de romidepsine, l'accélération moyenne de la fréquence cardiaque était de 1,4 bpm.

#### Pharmacodynamie détaillée

Dans des systèmes *in vitro* et *in vivo*, la romidepsine a donné lieu à divers phénomènes biologiques dont : inhibition des HDAC, acétylation des histones et des protéines non histones, induction ou répression de l'expression génique, arrêt du cycle cellulaire, différenciation, inhibition de la croissance cellulaire, mort apoptotique des cellules, réversion morphologique des cellules transformées et

inhibition de l'angiogénèse. La romidepsine pourrait inhiber les enzymes HDAC de classe I.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5: Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la romidepsine (moyenne géométrique) chez de patients atteints de cancers avancés après une dose de 14 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie i.v. sur une période de quatre heures**

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng*h/mL)	CL (L/h)	Vd (L)
<b>14 mg/m<sup>2</sup></b>	761	3,0	3,7	3 157	8,4	44,5

<sup>a</sup> médian

#### Absorption :

La romidepsine a manifesté une pharmacocinétique linéaire aux doses allant de 1,0 à 24,9 mg/m<sup>2</sup> lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse sur une période de quatre heures à des patients atteints de cancers avancés.

Après une perfusion de quatre heures à la dose de 14 mg/m<sup>2</sup>, les concentrations plasmatiques de romidepsine ont rapidement augmenté et atteint un plateau (~ 90 % de la C<sub>max</sub>) environ une heure après le début de la perfusion. À la fin de la perfusion (c.-à-d. quatre heures), les concentrations ont diminué de façon apparemment multiphasique. Selon l'analyse non compartimentale, l'ASC<sub>∞</sub> de la romidepsine (moyenne géométrique [CV% géométrique]) a été de 3 157 (33,9 %) ng\*h/mL avec un pic plasmatique moyen (C<sub>max</sub>) de 761 (31,2 %) ng/mL.

#### Distribution :

La romidepsine est fortement liée aux protéines du plasma (de 92 % à 94 %) dans l'éventail des concentrations allant de 50 ng/mL à 1 000 ng/mL, l'α1-glycoprotéine acide (AGA) étant la principale protéine de fixation. La romidepsine est un substrat de P-gp (ABCB1) et de MRP1.

*In vitro*, la romidepsine s'accumule dans les hépatocytes humains par le biais d'un processus d'absorption active mal élucidé. La romidepsine n'est pas un substrat des transporteurs d'influx suivants : BCRP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ou OCT2. De plus, la romidepsine n'est pas un inhibiteur de BCRP, MRP2, MDR1 ou OAT3. Même si la romidepsine n'a pas inhibé OAT1, OCT2 et OATP1B3 aux concentrations utilisées en clinique (1 µmol/L), on a observé une modeste inhibition à 10 µmol/L. La romidepsine s'est révélée être un inhibiteur de BSEP et d'OATP1B1.

#### Métabolisme :

La romidepsine subit un important métabolisme *in vitro* principalement par l'entremise du CYP3A4 avec contribution mineure de CYP3A5, CYP1A1, CYP2B6 et CYP2C19. Aux concentrations thérapeutiques, la romidepsine n'a pas inhibé de manière compétitive les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 *in vitro*. Aux concentrations thérapeutiques, la romidepsine n'a pas causé d'induction notable des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 *in vitro*. Par conséquent, les interactions pharmacocinétiques médicament-médicament sont peu susceptibles de se produire par suite de l'induction ou de l'inhibition du CYP450 par la romidepsine lorsqu'elle est coadministrée avec des substrats du CYP450.

#### Élimination :

Après l'administration intraveineuse de 14 mg/m<sup>2</sup> de romidepsine sur une période de quatre heures, la



clairance de la romidepsine (moyenne géométrique [CV% géométrique]) était de 8,4 (36,8) L/h et la demi-vie d'élimination terminale était de 3,7 (8,3) heures. Aucune accumulation de romidepsine n'a été observée après l'administration de doses répétées.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Enfants** : Aucune donnée disponible.

**Gériatrie, Sexe et Origine ethnique**: L'analyse pharmacocinétique de la romidepsine dans la population a montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique ne semblaient exercer aucune influence sur sa pharmacocinétique.

**Insuffisance hépatique** : À la suite de l'administration en une seule perfusion intraveineuse de 4 heures d'une dose de romidepsine de 14 mg/m<sup>2</sup>, de 7 mg/m<sup>2</sup> et de 5 mg/m<sup>2</sup> à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, les valeurs de la moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> ont été approximativement de 115 %, de 96 % et de 95 % de la valeur correspondante après l'administration d'une dose de 14 mg/m<sup>2</sup> de romidepsine à des patients ayant une fonction hépatique normale, respectivement. Les moyennes géométriques de l'ASC<sub>inf</sub> chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et grave étaient respectivement d'environ 144 %, 114 % et 116 % de la valeur correspondante chez des patients ayant une fonction hépatique normale. Conformément aux résultats relatifs à l'exposition totale (ASC<sub>inf</sub>) par rapport à la cohorte de patients ayant une fonction hépatique normale, la clairance de la romidepsine diminuait à mesure que l'insuffisance hépatique s'aggravait. Il est donc recommandé d'ajuster la dose chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de la romidepsine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Insuffisance rénale** : Aucune étude spécifique n'a porté sur ISTODAX dans le contexte de l'insuffisance rénale. L'analyse pharmacocinétique dans la population indique que la pharmacocinétique de la romidepsine n'a pas été affectée par l'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée 50 – 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine estimée 30 – 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min). L'effet de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique de la romidepsine n'a pas fait l'objet d'études. De ce fait, il faut traiter avec prudence les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale.

### **Pharmacocinétique détaillée**

On a analysé la pharmacocinétique de la romidepsine chez le rat et le chien après son administration intraveineuse en bolus ou en perfusion. Des études *in vitro* et *in vivo* sur de la romidepsine radiomarquée ont été réalisées pour évaluer le taux de fixation aux protéines du plasma, la distribution tissulaire, le métabolisme et l'élimination. Chez le rat et le chien, le profil d'élimination plasmatique se décrit le mieux comme une courbe multiphase sur un tracé linéaire logarithmique concentration-temps. La romidepsine a rapidement été éliminée du plasma chez le rat et le chien. Initialement, la romidepsine est rapidement distribuée hors du plasma vers de nombreux systèmes tissulaires et organes. La période suivant la distribution initiale se caractérise par des estimations de t<sub>1/2</sub> allant de moins d'une heure chez le rat à plus de quatre heures chez le chien. L'exposition à la romidepsine semble linéaire pour l'éventail des doses testées et on n'a observé aucune différence d'exposition ou de cinétique plasmatique selon le sexe des individus.

Après une seule dose intraveineuse de romidepsine radiomarquée administrée à des rats, la radioactivité s'est rapidement distribuée pour ainsi dire dans tous les tissus, des concentrations très faibles de radioactivité atteignant le cerveau. La romidepsine se lie fortement aux protéines, tant dans

le sérum (de 94 % à 95 %) que dans le plasma (de 92 % à 94 %) humains, à raison d'éventails de concentration allant de 50 à 1 000 ng/mL. Le pourcentage de romidepsine liée à l'albumine du sérum humain et à l'AGA a été respectivement de 19,9 % et de 93,5 %, ce qui donne à penser qu'elle se lie principalement à l'AGA comme protéine de fixation dans le sérum humain.

*In vitro*, dans les microsomes hépatiques et les fractions S9, la romidepsine a été fortement métabolisée, générant environ 30 métabolites différents observés chez le rat, le chien et l'être humain. Le profil des métabolites était similaire chez le rat, le chien et l'être humain. Aucun métabolite n'a représenté à lui seul plus de 5 % du total. *In vitro*, les isoformes du cytochrome P450 (CYP) en jeu dans le métabolisme de la romidepsine ont été analysées à l'aide de microsomes hépatiques humains et de CYP humains exprimés par l'ADNc et selon les résultats, la romidepsine est un substrat du CYP3A4, avec contribution mineure seulement de CYP3A5, 1A1, 2B6 et 2C19. Les autres sous-types du P450 n'ont manifesté aucune activité métabolique significative à l'endroit de la romidepsine.

La principale voie d'élimination de la radioactivité provenant de la romidepsine s'est faite par la bile avec excrétion subséquente dans les selles chez le rat. Environ 96 % de la dose récupérée dans les excréta, avec moins de 20 % de la radioactivité totale dérivée du médicament, a été éliminée dans l'urine, tandis que moins de 5 % de la dose de radioactivité provient de la molécule mère.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### **Conservation :**

Conserver à température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Conserver les flacons d'ISTODAX (romidepsine pour injection) et du diluant fourni ensemble dans le carton jusqu'à utilisation.

### **Stabilité après reconstitution :**

Après reconstitution avec le diluant fourni : au moins huit heures si conservée à la température ambiante.

Après dilution dans le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP : jusqu'à 24 heures à la température ambiante. Toutefois, il faut l'administrer le plus rapidement possible après la dilution.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il faut manipuler ISTODAX (romidepsine pour injection) conformément aux procédures recommandées pour la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques.

Les produits pharmaceutiques parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour déceler la présence de particules et de coloration anormale avant leur administration, quand la solution et son contenant le permettent.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

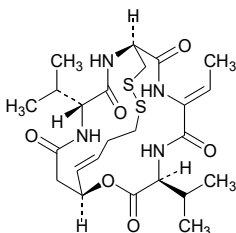
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : romidepsine

Nom chimique : (1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-éthylidène-4,21-bis(1-méthyléthyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tétrazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ène-3,6,9,19,22-pentone

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 540,71

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La romidepsine, un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC), est un depsipeptide bicyclique. À température ambiante, la romidepsine est une poudre blanche. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool déshydraté et l'acétone et soluble dans le chloroforme.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
GPI-06-0002	Étude clinique internationale de phase II, ouverte, multicentrique et comportant un seul groupe	Dose de 14 mg/m <sup>2</sup> administrée par perfusion sur une période de 4 heures aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.	131	59 (20, 83)	Hommes : 88 Femmes : 42

## Résumé de l'étude GPI-06-0002

ISTODAX (romidepsine pour injection) a fait l'objet d'une étude clinique internationale de phase II, ouverte, multicentrique, comportant un seul groupe chez des patients souffrant de LTP (SAI [53 %], LTAI [21 %] et LAGC ALK-1 négatif [16 %])<sup>1</sup> qui avaient connu un échec thérapeutique avec au moins une forme de traitement systémique antérieur. Les patients ont été traités par ISTODAX à raison de 14 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de quatre heures aux jours 1, 8 et 15 de cycles de 28 jours. Sur les 131 patients traités, 130 avaient obtenu une confirmation histologique (CH) par un laboratoire central indépendant et étaient jugés évaluable au plan de l'efficacité (population CH). Six cycles de traitement ont été administrés. Les patients qui y ont répondu avaient la possibilité de continuer le traitement au-delà de six cycles.

L'évaluation primaire d'efficacité a reposé sur les taux de réponse complète et de réponse complète non confirmée (RC + RCnc) déterminée par un comité de révision indépendant (CRI) à l'aide des critères *International Workshop Criteria* (IWC).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients atteints de LTP sont présentées au [Tableau 7](#).

**Tableau 7: Caractéristiques des patients au départ (population LTP)**

Caractéristiques	Étude GPI-06-0002 (n = 130)
Âge (ans), n	
Moyen (É.-T.)	59 (13)
Médian	61
Sexe, n (%)	
Hommes	88 (68)
Femmes	42 (32)
Race, n (%)	
Blanche	116 (89)
Noire	7 (5)
Asiatique	3 (2)
Autres	4 (3)
LTP – sous-type selon le diagnostic central, n (%)	
LTP non spécifié (SAI)	69 (53)
Lymphome T angio-immunoblastique (LTAI)	27 (21)

<sup>1</sup> Abréviations : LTP, lymphome T périphérique; SAI, sans autre indication; ALK-1, *anaplastic lymphoma kinase-1*; LAGC, lymphome anaplasique à grandes cellules; LTAI, lymphome T angio-immunoblastique.

Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-1 négatif	21 (16)
Autres	13 (10)
Stade de la maladie, n (%) <sup>a</sup>	
I/II	39 (30)
III/IV	91 (70)
Statut fonctionnel ECOG, n (%)	
0	46 (35)
1	67 (51)
2	17 (13)
Traitement systémique antérieur pour LTP	130 (100)
Nombre de traitements systémiques antérieurs	
Médian (éventail)	2 (1, 8)
Traitement antérieur par greffe de cellules souches autologues	21 (16)
Traitement antérieur par radiothérapie	31 (24)

<sup>a</sup> Le stade de la maladie a été rapporté au moment du diagnostic.

## 14.2 Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité pour la population CH (n = 130) déterminés par le CRI et les investigateurs sont présentés au [Tableau 8](#) pour l'étude GPI-06-0002. Le taux de réponse complète a été de 15 % et le taux de réponse globale a été de 25 %, de l'avis du CRI.

**Tableau 8: Taux de réponse selon les évaluations globales du CRI (population CH)**

Taux de réponse	CRI (n = 130)
TRG (RC+RCnc+RP), n (%)	33 (25,4) [19,2] <sup>a</sup>
RC+RCnc, n (%)	19 (14,6) [9,8] <sup>a</sup>
RP, n (%)	14 (10,8)
Maladie stable (MS)	33 (25,4)
Maladie progressive (MP)	35 (26,9)
Non évaluable <sup>b</sup>	29 (22,3)
<b>Durée de la réponse (mois)</b>	
TRG	
n	33
Médiane (éventail)	17 (<1 <sup>cd</sup> , 34+ <sup>d</sup> )

RC + RCnc	
n	19
Médiane (éventail)	17 (<13 <sup>d</sup> , 34+ <sup>d</sup> )

<sup>a</sup> Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %

<sup>b</sup> Données d'efficacité insuffisantes pour déterminer la réponse en raison de retraits hâtifs; inclus comme non répondeurs dans l'analyse

<sup>c</sup> Un patient a choisi de subir une greffe après l'obtention d'une RC comme première réponse

<sup>d</sup> Dénote une valeur censurée

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

Selon des études sur une dose simple administrée à des rats et des chiens, les effets toxiques aigus de la romidepsine ont été des toxicités de l'appareil respiratoire, de l'appareil cardiaque et du système nerveux central (SNC)/neurotoxicités.

La DL<sub>50</sub> de doses intraveineuses simples chez le rat a été évaluée à plus de 2,6 mg/kg (15,6 mg/m<sup>2</sup>), tant chez les mâles que chez les femelles. Des doses intraveineuses simples de 0,1 à 1,0 mg/kg (2 à 20 mg/m<sup>2</sup>) chez le chien n'ont entraîné aucun décès. Les signes cliniques de toxicité chez le chien ont inclus une baisse de la motilité spontanée, la congestion de la muqueuse oculaire, des vomissements, une respiration irrégulière, une fréquence cardiaque irrégulière, la toux et la salivation. De plus, on a observé la présence de leucopénie, lymphocytopénie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypocalcémie et hypokaliémie chez les chiens à qui on avait administré la romidepsine par voie i.v. L'atrophie du thymus, accompagnée d'une baisse des lymphocytes corticaux et du poids du thymus, a été observée. L'administration d'une simple dose de romidepsine à 20 mg/m<sup>2</sup> chez des chiens beagle a exercé des effets sur les appareils cardiovasculaires et respiratoires à un niveau de dose comparable à la dose proposée chez l'être humain.

#### Toxicité de multiples doses

La romidepsine a été administrée selon divers schémas posologiques à des rats et des chiens. La mort est survenue avec des doses de 1,0 mg/kg (6,0 mg/m<sup>2</sup>) chez le rat et de 2,0 mg/kg (40 mg/m<sup>2</sup>) chez le chien.

Le profil de toxicité de la romidepsine chez le rat est demeuré constant, que la dose soit administrée une fois par semaine pendant trois semaines ou en cycles de trois administrations hebdomadaires suivie d'une semaine sans traitement sur une période de 26 semaines. Les principaux organes cibles chez le rat ont été la peau au point d'injection, les organes lymphoïdes, le système hématopoïétique et les organes reproducteurs. Les signes typiques observés chez le rat au point d'injection après la perfusion de romidepsine ont notamment été un épaissement et une enflure au point d'injection, accompagnés d'anomalies microscopiques, soit inflammation, œdème, hémorragie et/ou nécrose. On a observé une déplétion lymphocytaire dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques, de même

qu'une hypocellularité médullaire. Ce phénomène a été mis en corrélation avec des réductions des taux de globules blancs médiées par une baisse des lymphocytes circulants. L'anémie régénérative a été fréquente chez les rats à qui on a administré de la romidepsine. Les plaquettes ont diminué chez les rats, avec une augmentation du volume plaquettaire moyen. L'administration de romidepsine à raison de trois bolus intraveineux par mois pendant 26 semaines à des doses de 0, 0,1, 0,33 et 0,67/1,0 mg/kg (0,60 à 6,0 mg/m<sup>2</sup>) a entraîné des effets liés au traitement à tous les paliers de dose. L'administration répétée de doses intraveineuses de romidepsine a entraîné des baisses des globules blancs, de la formule leucocytaire différentielle, des lymphocytes et des basophiles. Des changements du poids des organes liés à la romidepsine ont été signalés pour le thymus, l'hypophyse, les ovaires et l'utérus; des signes macroscopiques ont été observés dans le thymus, les ovaires et l'hypophyse. Des changements anatomopathologiques ont été observés dans la moelle osseuse, la rate, le thymus, le foie, l'hypophyse, les ovaires, l'utérus, le vagin, les glandes mammaires et les testicules, ce qui donne à penser que les organes cibles chez le rat incluent le système hématopoïétique, le thymus, l'hypophyse et les organes reproducteurs. Compte tenu de la présence d'anomalies histopathologiques liées au médicament à tous les paliers de dose, il a été impossible d'en déterminer la DSENO. La plupart des anomalies ont, du moins en partie, été réversibles après une période de récupération de deux semaines.

Administrée une fois par semaine sous forme de perfusion intraveineuse de quatre heures, la romidepsine a été tolérée chez les chiens à des doses allant jusqu'à 20 mg/m<sup>2</sup>. Cette dose a été tolérée lorsqu'elle a été administrée jusqu'à deux fois par semaine et jusqu'à concurrence d'une dose hebdomadaire totale de 40 mg/m<sup>2</sup>; toutefois, la dose simple de 40 mg/m<sup>2</sup> n'a pas été bien tolérée. On a observé des signes de toxicité à des doses hebdomadaires totales aussi faibles que 2,0 mg/m<sup>2</sup>. La DSENO de la romidepsine n'a pas été déterminée chez le chien.

Les principaux organes cibles chez le chien ont été la peau au point d'injection, le tractus digestif, les organes lymphoïdes, le système hématopoïétique, les organes reproducteurs et l'appareil cardiovasculaire.

La romidepsine a exacerbé les anomalies anatomopathologiques au point d'injection/insertion du cathéter chez les chiens et ce, de façon dose-dépendante. Les signes typiques observés ont entre autres été : épaissement et enflure au point d'injection, accompagnés de signes microscopiques d'inflammation, œdème, hémorragie et/ou nécrose. La romidepsine a provoqué une augmentation des vomissements et de la diarrhée, particulièrement aux doses  $\geq 10$  mg/m<sup>2</sup>. On a observé une dégénérescence épithéliale muqueuse dans de nombreux tissus du tractus digestif aux doses  $\geq 10$  mg/m<sup>2</sup>. On a noté une déplétion lymphoïde dans le thymus, les ganglions lymphatiques, les amygdales et la rate, accompagnée d'une hypocellularité médullaire. Ces phénomènes ont été en corrélation avec des réductions des globules blancs circulants médiées par une baisse des lymphocytes. On a observé une légère anémie fréquente chez les chiens qui avaient reçu de la romidepsine. On n'a observé aucun effet sur la numération plaquettaire chez le chien. Parmi les signes de cardiotoxicité observés chez les chiens à qui on a administré de la romidepsine, mentionnons : rythme irrégulier, allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc). Des hémorragies en foyers ont été observées à l'occasion avec la dose de 1,0 mg/kg (20 mg/m<sup>2</sup>), mais surtout avec la dose non tolérée de 2,0 mg/kg (40 mg/m<sup>2</sup>), alors que le médicament était administré tous les quatre jours. On aborde les effets de la romidepsine sur les organes reproducteurs à la section Infertilité. La plupart des anomalies ont été au moins partiellement réversibles après une période de récupération de deux semaines.

Les changements affectant les résultats d'analyses biochimiques sériques ont aussi relativement concordé d'une étude à l'autre et d'une espèce à l'autre. Chez le rat comme chez le chien, l'ALT, l'AST, la phosphatase alcaline et le fibrinogène ont souvent augmenté après l'administration de la

romidepsine. Les chiens ont aussi manifesté une augmentation du cholestérol, de la CK et de la LDH et une baisse de l'azote uréique du sang et des électrolytes, tandis que les analyses chez le rat ont divergé au plan de l'azote uréique du sang. La plupart des effets sur la biochimie sérique ont été réversibles chez les deux espèces.

### **Cancérogénicité et Génotoxicité:**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec la romidepsine. La romidepsine ne s'est pas révélée mutagène *in vitro* lors du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames). Lors du test de mutation de cellules du lymphome murin, à des concentrations allant jusqu'à 0,3 µg/mL, la romidepsine a manifesté une activité mutagène très faible dans la cellule de lymphome murin L5178Y. La faible ampleur de cette activité, quoique statistiquement significative, risque peu d'avoir une portée biologique pour cette classe d'agents. La romidepsine n'a pas été clastogène lors d'un test du micronoyau de moelle osseuse *in vivo* chez des rats à qui on avait administré la dose maximum tolérée (DMT) de 1 mg/kg pour les mâles et de 3 mg/kg pour les femelles (6 mg/m<sup>2</sup> et 18 mg/m<sup>2</sup> pour les mâles et les femelles, respectivement). Ces doses étaient jusqu'à 1,3 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

#### Infertilité

Les données tirées d'études sur la toxicité de doses répétées ont indiqué que la romidepsine peut provoquer une infertilité irréversible chez l'être humain (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive](#)).

L'administration de romidepsine à des rats, à des souris et à des chiens a donné lieu à des anomalies macroscopiques et microscopiques dans les organes reproducteurs. Chez les souris mâles, une atrophie testiculaire dose-dépendante a été observée et a persisté au moins trois semaines après la fin du traitement. Chez les rats mâles, le poids des vésicules séminales et de la prostate était diminué quatre semaines après la fin du traitement, indiquant une irréversibilité probable. Chez les chiens, l'administration de la romidepsine à des doses  $\geq 20$  mg/m<sup>2</sup> a été associée à une hypospermie au niveau des testicules et des épидидymes et à une dégénérescence des tubules séminifères. Aucun rétablissement n'a été démontré. Chez les rates, l'arrêt de la maturation des follicules ovariens et une baisse du poids des ovaires ont été observés chez tous les animaux ayant reçu 0,6 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant quatre semaines consécutives. Cette dose correspond à environ 30 % de la dose humaine estimée. Les anomalies ovariennes ne sont pas rentrées dans l'ordre lors d'une période de récupération de quatre semaines. Dans une étude de toxicologie de 26 semaines chez les rats, l'administration de la romidepsine a donné lieu à une dégénérescence testiculaire à la dose de 2 mg/m<sup>2</sup> suivant le schéma posologique clinique. Cette dose a entraîné une exposition équivalant à environ 1 % du degré d'exposition observé chez les patients à la dose recommandée de 14 mg/m<sup>2</sup>. Chez les rates, l'atrophie a été observée dans les ovaires, l'utérus, le vagin, les glandes mammaires de celles qui avaient reçu 0,6 mg/m<sup>2</sup> suivant le schéma posologique clinique, qui a donné lieu à une exposition équivalent à 0,3 % de l'exposition humaine.

La romidepsine a manifesté une affinité de fixation à l'endroit des récepteurs des œstrogènes lors des études pharmacologiques. La romidepsine peut interférer avec les contraceptifs hormonaux, entraînant un risque élevé de grossesse.

#### Toxicité développementale :

Lors d'études de toxicité développementale embryofœtale, le traitement par romidepsine a été associé



à une toxicité développementale, à une tératogénicité et à des avortements spontanés aux doses sous-thérapeutiques ayant entraîné une exposition hebdomadaire totale d'environ 2 % de la dose clinique recommandée.

Chez des rates Sprague Dawley gravides à qui on avait administré de la romidepsine durant l'organogenèse à des doses de 0,1, 0,2 ou 0,5 mg/kg/jour (0,6, 1,2 et 3,0 mg/m<sup>2</sup>, respectivement), on a observé une toxicité maternelle et développementale. Les expositions systémiques chez les rates gravides correspondaient à 1-8 % de l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée de 14 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine. Les observations chez les mères ont inclus des anomalies cliniques, une réduction dose-dépendante du gain pondéral et de la consommation alimentaire aux doses  $\geq 0,1$  mg/kg/jour ( $\geq 0,6$  mg/m<sup>2</sup> ou ASCT 2,44 ng.h/mL). On a noté une baisse du poids de l'utérus gravide et du poids corporel maternel corrigé aux doses  $\geq 0,6$  mg/m<sup>2</sup>. Parmi les effets embryofœtaux indésirables mentionnons : résorptions précoces, réduction des poids corporels fœtaux, incidence accrue de rotation des membres arrières et de dysplasie rétinienne chez les fœtus et les rejetons, retard d'ossification et augmentation significative ( $p \leq 0,01$ ) de l'incidence de côtes thoraciques surnuméraires aux doses  $\geq 0,1$  mg/kg/jour ( $\geq 1,2$  mg/m<sup>2</sup> ou ASCT 4,99 ng.h/mL). Deux fœtus de deux portées différentes du groupe soumis à la dose de 0,2 mg/kg/jour présentaient une artère innominée absente lors de l'examen des viscères. L'un de ces fœtus présentait aussi une interruption de la crosse de l'aorte. Selon les résultats de toutes les études de toxicité développementale, la DSENO maternelle et fœtale a été aussi faible que 0,006 mg/kg (0,036 mg/m<sup>2</sup>).

#### **Études d'innocuité pharmacologique :**

Lors d'études d'innocuité pharmacologique sur une seule dose, les niveaux de doses intraveineuses les plus élevés testés *in vivo* ont été de 6 mg/m<sup>2</sup> et de 20 mg/m<sup>2</sup> chez les rats et les chiens respectivement. Dans ces études, des effets physiologiques liés à la dose ont été observés sur le système nerveux central et sur l'appareil cardiovasculaire après l'administration de la romidepsine, même si, en général, on ne les observait plus 24 heures après l'administration de la dose. Les effets sur le système nerveux central ont généralement été bénins et ont inclus des augmentations de la température corporelle (allant jusqu'à 1,6 °C) et de l'activité locomotrice spontanée. Chez les chiens, une dose de 20 mg/m<sup>2</sup> a provoqué une accélération significative de 34 % de la fréquence cardiaque, qui a persisté pendant 4,5 à 10 heures suivant la perfusion. Aucun effet sur l'intervalle PR et la largeur du QRS n'a été observé. Parmi les autres observations pertinentes à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup>, mentionnons un léger allongement de 8 % à 5 % du QTc qui a été observé 24 heures après l'administration de la dose. On n'a noté aucun signe cardiovasculaire aux doses de 6 mg/m<sup>2</sup>. Lors d'une étude de toxicité qui mesurait les paramètres électrocardiographiques (ÉCG) lors de l'administration de doses répétées chez des chiens, la romidepsine a été administrée en perfusions de quatre heures, une fois par semaine pendant trois semaines, à raison de 6 mg/m<sup>2</sup> et de 20 mg/m<sup>2</sup>, suivi d'une période de récupération de deux semaines. Une accélération de la fréquence cardiaque et l'allongement du segment QT ont été observés dans les deux groupes. L'allongement du QT est survenu 24 heures après l'administration, mais est rentré dans l'ordre après la période de récupération de deux semaines. Ces changements de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT n'ont pas été associés à des anomalies histopathologiques spécifiquement cardiaques.

Des concentrations de romidepsine importantes au plan thérapeutique n'ont exercé aucun effet sur le potentiel d'action dans un modèle expérimental sur le cochon d'Inde. La romidepsine a réduit de 18 % le courant médié par le canal potassique de type hERG à la dose de 1 µg/mL et l'a réduit de 37 % à la dose de 10 µg/mL. Toutefois, le degré de suppression du courant (8 %) causé par la romidepsine aux

concentrations pertinentes au plan thérapeutique de 0,3 µg/mL ne s'est pas révélé significatif. Par conséquent, le risque que la romidepsine supprime le courant hERG est faible.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **ISTODAX**®

#### **romidepsine pour injection**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ISTODAX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ISTODAX**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

ISTODAX ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux. ISTODAX est offert seulement par l'entremise du Programme d'accès restreint. Les patients qui sont traités actuellement par ISTODAX doivent être inscrits au programme par un professionnel de la santé afin de continuer à le recevoir. ISTODAX sera retiré du marché canadien après que le dernier patient aura terminé le traitement par ISTODAX. Pour en savoir plus sur le programme d'accès restreint, communiquez avec le Service d'information médicale au 1 866 463-6267 ou à l'adresse [medical.canada@bms.com](mailto:medical.canada@bms.com).

De graves effets secondaires peuvent se produire avec l'utilisation d'ISTODAX, notamment :

- **allongement de l'intervalle QTc** (battements de cœur anormaux, p. ex. le cœur bat fort ou rapidement). Cela peut aussi occasionner des étourdissements, un évanouissement, des convulsions ou le décès. Si vous ressentez de tels symptômes, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé;
- **pancytopénie** (diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes). Votre professionnel de la santé surveillera l'état de votre sang avant et pendant votre traitement;
- **infections** qui mettent la vie en danger (y compris la pneumonie et la septicémie). ISTODAX peut provoquer la réactivation d'autres virus, comme le virus d'Epstein Barr, le virus de l'hépatite B et le cytomégalovirus (CMV);
- **syndrome de lyse tumorale** (dégradation rapide des cellules cancéreuses); cela peut causer une atteinte aux reins, au cœur et au foie. Votre professionnel de la santé surveillera votre état et vous prescrira un traitement, au besoin;
- **anomalies congénitales** ou **décès** de l'enfant à naître;
- **problèmes de foie**. ISTODAX n'est pas recommandé chez les personnes atteintes d'une grave maladie du foie.

ISTODAX n'a pas fait l'objet d'études chez des patients souffrant d'insuffisance rénale.

#### **Pour quoi utilise-t-on ISTODAX?**

Pour l'indication suivante, ISTODAX a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme

prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

ISTODAX est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'un type de cancer du sang appelé « lymphome T périphérique » (LTP) qui :

- ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches, et
- qui ont déjà reçu au moins un autre type de traitement par la bouche ou par injection.

Aucune étude supplémentaire ne permet de confirmer si ISTODAX contribue à améliorer la survie ou à ralentir l'évolution de la maladie. Pour en savoir plus, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

### **Comment ISTODAX agit-il?**

ISTODAX appartient à un groupe de médicaments appelés cytostatiques. Ceux-ci agissent en empêchant la croissance des cellules cancéreuses.

### **Quels sont les ingrédients dans ISTODAX?**

Ingrédients médicinaux : romidepsine

Ingrédients non médicinaux : d'alcool déshydraté, povidone, propylène glycol

### **ISTODAX est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Poudre lyophilisée (séchée par le gel) stérile : 10 mg

### **Ne pas utiliser ISTODAX si:**

- Vous êtes allergique à la romidepsine ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'ISTODAX

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ISTODAX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- problèmes rénaux
- problèmes de foie
- nausées, vomissements ou diarrhée
- tous autres problèmes de santé
- facteurs de risque suivants de présenter des battements de cœur anormaux :
  - sexe féminin
  - 65 ans ou plus
  - problèmes cardiaques ou antécédents familiaux de problèmes cardiaques
  - antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenant avant l'âge de 50 ans
  - battements de cœur irréguliers ou rapides, y compris allongement de l'intervalle QT/QTc, ou antécédents familiaux de telles affections
  - antécédents d'évanouissement
  - déséquilibre des électrolytes (comme de faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang) ou problèmes pouvant causer un déséquilibre des électrolytes (comme les vomissements, la diarrhée ou la déshydratation)
  - diabète
  - problèmes touchant le système nerveux ou le cerveau
- antécédents d'infections virales (p. ex., hépatite B, cytomégalovirus (CMV), herpès, Epstein-Barr)
- problèmes de moelle osseuse
- antécédents de chimiothérapie

#### **Autres mises en garde**

##### **Grossesse et allaitement :**

##### **Patientes de sexe féminin :**

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; il existe des risques particuliers liés à la grossesse dont vous devriez discuter avec votre médecin.
- Évitez de tomber enceinte pendant votre traitement par ISTODAX. Celui-ci pourrait causer du tort au bébé à naître ou provoquer une fausse couche.
- Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces non-hormonales pendant votre traitement par ISTODAX. Vous devez aussi continuer à utiliser ces méthodes de contraception pendant 8 semaines après avoir reçu votre dernière dose d'ISTODAX. Informez votre professionnel de la santé immédiatement si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ISTODAX.
- **Pour les femmes fertiles :** un test de grossesse devra être effectué avant que vous ne commenciez votre traitement par ISTODAX.
- On ignore si ISTODAX passe dans le lait maternel. Vous devez vous abstenir d'allaiter votre bébé si vous êtes traitée par ISTODAX.

##### **Patients de sexe masculin :**

- Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant que vous recevez ISTODAX.

- Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement par ISTODAX pour éviter que votre partenaire ne tombe enceinte.
  - Vous devez utiliser un condom avec spermicide même si vous avez subi une vasectomie.
  - Vous devrez continuer d'utiliser ces méthodes de contraception pendant 1 mois après avoir reçu votre dernière dose.
- ISTODAX peut causer une infertilité chez l'homme (nombre de spermatozoïdes faible ou nul). Cela peut nuire à votre capacité de concevoir un enfant. Avant de commencer le traitement par ISTODAX, demandez conseil à votre professionnel de la santé à ce sujet.

On ignore si l'utilisation d'ISTODAX est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

**Examens et analyses :** Vous devrez consulter régulièrement votre professionnel de la santé, aussi bien avant et pendant le traitement qu'à la fin de ce dernier. Votre professionnel de la santé réalisera les analyses et examens suivants :

- des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie, de votre sang et de votre cœur
- des électrocardiogrammes (ECG) pour vérifier si votre cœur bat normalement

**Conduite de véhicules et utilisation de machinerie :** ISTODAX est connu pour causer de la fatigue et de la faiblesse. Évitez de conduire, d'utiliser de la machinerie ou d'effectuer des tâches dangereuses si vous présentez ces effets secondaires.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec ISTODAX :**

- Médicaments utilisés pour traiter :
  - les battements de cœur anormaux, tels que : quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide et propafénone;
  - la schizophrénie et d'autres troubles mentaux, tels que : chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol et ziprasidone;
  - la dépression, tels que : fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline et néfazodone;
  - les infections bactériennes, tels que : érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, rifampicine, rifabutine et rifapentine;
  - les infections par le VIH, tels que : atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir;
  - les infections fongiques, tels que : kétoconazole, fluconazole, voriconazole et itraconazole;
  - les crises épileptiques, tels que : phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital;
  - le paludisme, tels que : quinine et chloroquine;
  - les nausées, tels que : dolasétron et ondansétron;
  - le cancer, tels que : vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib et vorinostat;

- l'asthme, tels que : salmétérol et formotérol;
- Anticoagulants, comme la warfarine sodique;
- Contraceptifs contenant des œstrogènes, tels que la pilule contraceptive, les timbres, les implants ou les dispositifs intra-utérins (DIU);
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un traitement à base de plantes médicinales contre la dépression;
- Dexaméthasone, un stéroïde utilisé pour traiter différentes affections inflammatoires, réactions allergiques et maladies de la peau et différents problèmes oculaires, problèmes respiratoires, troubles intestinaux, cancers et troubles du système immunitaire;
- Dompéridone, utilisée pour traiter les problèmes gastro-intestinaux;
- Méthadone, un opioïde utilisé pour soulager la douleur chronique;
- Tout médicament qui cause un déséquilibre des électrolytes dans l'organisme :
  - diurétiques (pilules qui éliminent l'eau);
  - laxatifs et lavements, utilisés pour traiter la constipation;
  - amphotéricine B, utilisée pour traiter les infections fongiques;
  - corticostéroïdes à forte dose, utilisés pour traiter l'inflammation.

Cette liste n'est pas exhaustive et ne comprend pas tous les médicaments susceptibles de provoquer des effets secondaires lors du traitement par ISTODAX.

#### Comment prendre ISTODAX :

- ISTODAX vous sera administré par un professionnel de la santé sous forme de perfusions intraveineuses (i.v.) d'une durée habituelle de quatre heures chacune.
- ISTODAX est habituellement administré au Jour 1, au Jour 8 et au Jour 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.
- Votre professionnel de la santé décidera de la durée de votre traitement par ISTODAX.

#### Dose habituelle:

- **Adultes** : Votre professionnel de la santé décidera de la dose de départ d'ISTODAX appropriée dans votre cas.

Votre professionnel de la santé peut interrompre votre traitement, y mettre fin ou en réduire la dose.

Cela peut se produire si :

- vous ressentez des effets secondaires, ou
- votre maladie s'aggrave.

#### Surdosage:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ISTODAX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée:**

- ISTODAX doit être administré régulièrement. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé pour recevoir ses directives.
- La dose oubliée doit être administrée dès que possible, sauf s'il reste moins de 5 jours avant qu'on vous administre la dose suivante.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ISTODAX?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ISTODAX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires incluent :

- nausées, diarrhée, constipation et baisse de l'appétit
- fatigue
- enflure de la bouche et des jambes
- douleurs au ventre, à la bouche, aux articulations, aux membres ou au dos
- diminution de l'appétit
- altération du sens du goût
- déshydratation
- sueurs nocturnes
- maux de tête
- étourdissements
- nez qui coule
- perte de poids
- spasmes musculaires
- anxiété, troubles du sommeil, dépression
- peau sèche, éruption cutanée, démangeaisons de la peau

ISTODAX peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Pancytopenie, y compris la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la thrombocytopenie</b> (diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes) : faible nombre de globules rouges (pâleur de la peau, fatigue, faiblesse, fréquence cardiaque élevée, essoufflement, peau pâle); faible nombre de globules blancs (fièvre et symptômes d'infection comme toux, douleurs et symptômes pseudogrippaux); faible nombre de		✓	



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
plaquettes (tendance aux ecchymoses [bleus] et saignements des gencives ou d'autres parties du corps, fatigue, faiblesse)			
<b>Vomissements</b>		✓	
<b>COURANT</b>			
<b>Changements à l'électrocardiogramme (ECG)</b> (changements de l'activité électrique du cœur observés à l'ECG) <b>ou allongement de l'intervalle QTc (trouble du rythme cardiaque), fréquence cardiaque accrue</b> : battements cardiaques irréguliers ou anormaux, douleur à la poitrine, essoufflement, étourdissements, palpitations, évanouissements, convulsions			✓
<b>Infection, y compris pneumonie (infection pulmonaire), septicémie (infection sanguine), infection des voies urinaires</b> : fièvre, fatigue importante, essoufflement, toux, sensation de brûlure en urinant, envie fréquente d'uriner, présence de sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine à l'odeur forte, urine trouble, peu ou pas d'urine, symptômes pseudogrippaux, douleurs musculaires, aggravation des problèmes de peau, transpiration et frissons, confusion, nausées, vomissements, faible tension artérielle, température corporelle élevée ou faible, taches blanches épaisses dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge, maux de gorge		✓	
<b>Problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'abdomen, nausées ou vomissements, urine inhabituellement foncée, fatigue inhabituelle			
<b>Syndrome de lyse tumorale</b> (causé par la dégradation rapide des cellules cancéreuses) : mictions moins fréquentes, faiblesse musculaire grave, troubles du rythme cardiaque et convulsions			✓
<b>Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire</b> (caillot sanguin dans les veines profondes d'une jambe, d'un bras ou d'un poumon) : enflure, douleur, bras ou jambe peut être rouge et chaud(e) au toucher, douleur à la poitrine qui peut s'intensifier en respirant profondément, toux, crachats contenant du sang, essoufflement		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

**Entreposage:**

- Le professionnel de la santé conservera le médicament à la température ambiante (de 15°C à 30°C).
- Les flacons d'ISTODAX et du diluant fourni doivent être conservés ensemble dans le carton jusqu'à utilisation.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur ISTODAX :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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.bms.com/ca/fr](http://www.bms.com/ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada, Montréal, Canada H4S 0A4.

\*ISTODAX est une marque déposée de Celgene Corporation utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision :

27 février 2024