

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrCosmegen^{MD}

dactinomycine pour injection

Poudre lyophilisée pour injection contenant 500 µg de dactinomycine/fiole

Antibiotique actinomycine; antinéoplasique

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Toronto ON M4N 3N1

Date d'approbation :
2025-11-10

Numéro de contrôle de la soumission : 297595

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive	2025-10
7.1. Populations particulières, Grossesse	2025-10

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications.....	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4 Posologie et administration.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
5 Surdose.....	7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	8
7 Mises en garde et précautions	8
Généralités.....	8
COSMEGEN et radiothérapie	9
Cancérogenèse et génotoxicité	9
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	9
Conduite et utilisation de machines	9
Surveillance et examens de laboratoire	9
Santé reproductive	10
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Grossesse	10

7.1.2	Allaitement.....	10
7.1.3	Enfants et adolescents.....	10
7.1.4	Personnes âgées	10
8	Effets indésirables	11
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	11
9	Interactions médicamenteuses	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	13
10	Pharmacologie clinique	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	16
12.	Particularités de manipulation du produit	16
Partie 2 : Renseignements scientifiques		17
13	Renseignements pharmaceutiques	17
14	Études cliniques	18
14.1	Études cliniques par indication.....	18
	Tumeur de Wilms.....	18
	Rhabdomyosarcome de l'enfant.....	19
	Sarcome d'Ewing.....	20
	Néoplasie trophoblastique gestationnelle	20
16	Toxicologie non clinique	20
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		21

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

COSMEGEN (dactinomycine pour injection) est indiqué

- en monothérapie ou dans le cadre d'une polychimiothérapie, pour le traitement
 - de la néoplasie trophoblastique gestationnelle.
- dans le cadre d'une polychimiothérapie et/ou d'un schéma thérapeutique multimodal, pour le traitement
 - de la tumeur de Wilms;
 - du rhabdomyosarcome de l'enfant;
 - du sarcome d'Ewing.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : La fréquence accrue des effets toxiques de COSMEGEN chez les nourrissons donne à penser que ce médicament doit être administré uniquement à des nourrissons âgés de plus de 6 à 12 mois (consultez la section 7.1.4 Pédiatrie).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur COSMEGEN n'incluaient pas assez de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas relevé de différences entre la réponse de patients âgés et celle de patients plus jeunes. Cependant, une méta-analyse publiée de toutes les études effectuées par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sur une période de 13 ans laisse croire que l'administration de COSMEGEN à des patients âgés pourrait être associée à un risque accru de myélosuppression comparativement à son administration à des patients plus jeunes. En général, l'établissement de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence, en commençant habituellement au bas de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence accrue de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies ou d'autres pharmacothérapies concomitantes (consultez la section 7.1.5 Gériatrie).

2 Contre-indications

- Contre-indiqué chez les patients hypersensibles à COSMEGEN ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, consultez la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- COSMEGEN ne doit pas être administré au moment ou proche du moment d'une infection par le virus varicelle-zona, en raison du risque de maladie grave généralisée pouvant entraîner un décès.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

COSMEGEN doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation d'agents de chimiothérapie contre le cancer.

- Hautement toxique
- Myélosuppressif (ce qui limite la dose. Consultez la section [7 Mises en garde et précautions](#), [Généralités](#).)
- Agent vésicant
- Graves problèmes cutanés et sous-cutanés, parfois mortels [consultez la section [8 Effets indésirables](#), [Affections de la peau et du tissu sous-cutané](#)]

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

COSMEGEN ne peut être pris par voie orale. Des réactions toxiques associées à la dactinomycine sont fréquentes et peuvent être graves (consultez la section [8 Effets indésirables](#)), ce qui limite dans de nombreux cas la quantité de médicament pouvant être administrée. Cependant, la gravité de la toxicité varie considérablement, et ne dépend que partiellement de la dose utilisée.

Il faut calculer prudemment la dose avant chaque administration.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Voie intraveineuse

La posologie de COSMEGEN varie selon la tolérance du patient, la taille et l'emplacement du néoplasme et l'utilisation d'autres formes de traitement. Il pourrait être nécessaire de diminuer les doses habituelles suggérées ci-dessous si d'autres schémas de chimiothérapie ou de radiothérapie sont administrés de façon concomitante ou ont déjà été utilisés.

La posologie de COSMEGEN est calculée en microgrammes (μg). L'intensité du traitement par cycle de 2 semaines ne doit pas dépasser $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ ou 400 à $600 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ de surface corporelle par voie intraveineuse pendant cinq jours. Le calcul de la dose pour les patients obèses ou œdémateux doit être fait selon la surface corporelle, en s'efforçant de trouver une dose qui reflète la masse maigre.

Une gamme variée de schémas chimiothérapeutiques à un seul ou à plusieurs agents peut être utilisée avec COSMEGEN. Étant donné que les schémas chimiothérapeutiques changent constamment, la détermination de la dose et l'administration doivent se faire sous la supervision directe de médecins qui connaissent les pratiques oncologiques actuelles et les progrès récents en ce qui concerne les traitements. Les schémas posologiques suggérés ci-après reposent sur un examen de la littérature actuelle concernant le traitement par COSMEGEN, et sont conçus pour être administrés par cycles.

Tumeur de Wilms

Des doses de 45 µg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans diverses associations et selon divers schémas posologiques avec d'autres agents de chimiothérapie.

Rhabdomyosarcome infantile

Des doses de 15 µg/kg ont été administrées par voie intraveineuse une fois par jour pendant cinq jours dans diverses associations et selon divers schémas posologiques avec d'autres agents de chimiothérapie.

Sarcome d'Ewing

Des doses de 1,25 mg/m² ont été administrées par voie intraveineuse dans diverses associations et selon divers schémas posologiques avec d'autres agents de chimiothérapie.

Néoplasie trophoblastique gestationnelle

12 µg/kg par voie intraveineuse une fois par jour pendant cinq jours en monothérapie.

500 µg par voie intraveineuse les jours 1 et 2 dans le cadre d'un schéma d'association avec de l'étoposide, du méthotrexate, de l'acide folinique, de la vincristine, du cyclophosphamide et du cisplatine.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Tableau 1 – Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
0,5 mg	1,1 mL	1,1 mL	0,5 mg par mL

COSMEGEN est **HAUTEMENT TOXIQUE**; la poudre comme la solution doivent être manipulées et administrées avec soin (consultez les sections [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#) et [12 Particularités de manipulation du produit](#)).

Reconstituez COSMEGEN en ajoutant 1,1 mL d'**eau stérile pour injection (sans agent de conservation)** en observant l'asepsie. La solution COSMEGEN ainsi produite contiendra environ 500 µg ou 0,5 mg de dactinomycine par mL.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner visuellement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent. Une fois reconstituée, la solution COSMEGEN est transparente et de couleur dorée.

Une fois reconstituée, la solution COSMEGEN peut être ajoutée à la solution pour perfusion de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium pour injection soit directement, soit par le cathéter de perfusion intraveineuse déjà installé.

Même si la solution COSMEGEN reconstituée est stable chimiquement, le produit ne contient pas d'agent de conservation, et une contamination microbienne accidentelle peut s'ensuivre. Les quantités inutilisées doivent être jetées. L'utilisation d'eau qui contient des agents de conservation (alcool benzylique ou parabènes) pour reconstituer COSMEGEN entraîne la formation d'un précipité.

Des études menées sur la poudre de dactinomycine lyophilisée pour injection démontrent que le produit médicamenteux peut être dilué pour obtenir une concentration de 10 µg/mL dans de l'eau pour injection, une solution saline à 0,9 % et une solution de dextrose à 5 % dans des contenants à perfusion en verre ou en PVC. Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. Le taux de récupération s'est révélé nettement inférieur lorsque le médicament a été dilué à une concentration inférieure à 10 µg/mL et conservé à la température ambiante. Par conséquent, on ne recommande pas l'administration du médicament dilué à des concentrations inférieures à 10 µg/mL.

Un retrait partiel de la dactinomycine dans des solutions intraveineuses par des filtres dotés d'une membrane d'ester cellulosique utilisés dans certains cathéters intraveineux a été signalé.

Étant donné que la dactinomycine est extrêmement corrosive pour les tissus mous, les précautions d'usage doivent être prises pour les matières de cette nature.

Si le médicament est administré directement dans la veine sans perfusion, il faut utiliser la technique des deux aiguilles. Reconstituez et aspirez la dose calculée de la fiole avec une aiguille stérile. Utilisez une autre aiguille stérile pour l'injection directe dans la veine.

Jetez toute quantité inutilisée de la solution COSMEGEN.

5 Surdose

La dactinomycine s'est avérée létale pour les souris et les rats qui ont reçu une dose intraveineuse de 700 et 500 µg/kg, respectivement (approximativement 3,8 et 5,4 fois la dose humaine quotidienne maximale recommandée selon la surface corporelle, respectivement). La DL50 orale de la dactinomycine est de 7,8 mg/kg et de 7,2 mg/kg chez la souris et le rat, respectivement.

Les manifestations cliniques possibles d'une surdose sont les suivantes : nausées, vomissements, diarrhée, mucosite dont la stomatite, ulcérations gastro-intestinales, graves troubles cutanés comme l'exfoliation de la peau, l'exanthème, la desquamation et

l'épidermolyse, grave dépression hématopoïétique, maladie veino-occlusive, insuffisance rénale aiguë, septicémie (incluant une septicémie neutropénique) d'issue fatale et décès. Il n'y a aucune information précise sur le traitement d'un surdosage par COSMEGEN. Le traitement repose sur la prise en charge des symptômes et l'administration de soins de soutien. Il est recommandé de vérifier l'intégrité de la peau et des muqueuses, et de vérifier régulièrement la fonction des reins, du foie et de la moelle osseuse.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 - Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédient non médicinal
intraveineuse	poudre lyophilisée/0,5 mg de dactinomycine/fiole	mannitol

COSMEGEN est une poudre stérile lyophilisée, fournie dans des fioles qui contiennent 0,5 mg (500 microgrammes) de dactinomycine et 20,0 mg de mannitol. Sous forme sèche, le composé est une poudre amorphe jaune. La solution est transparente et de couleur dorée.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

COSMEGEN est **HAUTEMENT TOXIQUE**; la poudre comme la solution doivent être manipulées et administrées avec soin (consultez les sections 3 [Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), 6 [Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#) et 12 [Particularités de manipulation du produit](#)).

Comme c'est le cas de tous les agents antinéoplasiques, COSMEGEN est un médicament toxique et il sera nécessaire d'observer très attentivement et fréquemment le patient pour déceler des réactions indésirables. Ces réactions peuvent toucher tout système de l'organisme, mais surtout le système hématopoïétique, ce qui entraîne une myélosuppression. Par conséquent, aucun vaccin contenant un virus vivant ne doit être administré pendant le traitement par COSMEGEN. La possibilité d'une réaction anaphylactoïde doit rester présente à l'esprit.

Des précautions particulières s'imposent si COSMEGEN est administré pendant les deux premiers mois après une radiothérapie visant une tumeur de Wilms du côté droit, étant donné qu'une hépatomégalie et une hausse du taux d'AST ont été observées.

Les nausées et vomissements attribuables à COSMEGEN rendent nécessaire l'administration intermittente du médicament. Il est extrêmement important d'observer le patient tous les jours pour déceler des effets secondaires toxiques si une polychimiothérapie est utilisée, puisqu'il arrive à l'occasion qu'un traitement complet ne soit pas toléré. Si une stomatite, une diarrhée ou une grave dépression hématopoïétique se manifestent pendant le traitement, il faut mettre fin à l'administration du médicament jusqu'à ce que le patient se soit rétabli.

COSMEGEN et radiothérapie

Une incidence accrue de toxicité gastro-intestinale et d'hypoplasie médullaire a été signalée lorsque COSMEGEN est administré en association avec la radiothérapie. De graves réactions peuvent être observées si des doses élevées de COSMEGEN et de radiothérapie sont utilisées ensemble, ou si le patient est particulièrement sensible à un tel traitement d'association (consultez la section [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Cancérogenèse et génotoxicité

Des rapports récents indiquent une incidence accrue d'une deuxième tumeur primitive (dont la leucémie) à la suite d'une radiothérapie et d'un traitement par des agents antinéoplasiques comme COSMEGEN. Un traitement multimodal rend nécessaire l'observation attentive et à long terme des survivants du cancer.

Selon les données in vivo et in vitro, COSMEGEN est cancérigène et mutagène (consultez la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Une maladie veino-occlusive (principalement hépatique) peut entraîner un décès, surtout chez les enfants âgés de moins de 48 mois (consultez la section [8 Effets indésirables](#), Affections hépatobiliaires).

Conduite et utilisation de machines

Des effets secondaires associés à ce produit pourraient modifier la capacité de certains patients de conduire ou d'utiliser des machines. Pour une liste complète des effets secondaires pouvant altérer la capacité de conduire chez certains patients, consultez la section [8 Effets indésirables](#).

Surveillance et examens de laboratoire

De nombreuses anomalies de la fonction des reins, du foie et de la moelle osseuse ont été signalées chez des patients atteints d'une maladie néoplasique et recevant COSMEGEN. Il est recommandé de vérifier fréquemment la fonction des reins, du foie et de la moelle osseuse.

Santé reproductive

Il faut aviser les femmes aptes à procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement par COSMEGEN et pendant au moins 7 mois après l'administration de la dernière dose.

Il faut également aviser les hommes ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement par COSMEGEN et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

- **Fertilité**

Aucune étude adéquate sur la fertilité n'a encore été publiée; cependant, des rapports indiquent une incidence accrue d'infertilité à la suite d'un traitement par d'autres agents antinéoplasiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Femmes enceintes : COSMEGEN est un médicament de catégorie D et peut causer des dommages au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Il a été démontré que la dactinomycine peut causer des malformations et une embryotoxicité chez le rat, le lapin et le hamster quand elle est administrée à une dose de 50 à 100 µg/kg par voie intraveineuse. Si COSMEGEN est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend le médicament, il faut la prévenir du risque encouru pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si COSMEGEN est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, et que COSMEGEN peut entraîner de graves effets indésirables chez les nourrissons allaités, il faut choisir entre l'allaitement et l'administration du médicament, en s'appesantissant les risques et les bienfaits du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants et adolescents

La fréquence accrue des effets toxiques de COSMEGEN chez les nourrissons donne à penser que ce médicament doit être administré uniquement à des nourrissons âgés de plus de 6 à 12 mois (consultez la section [1.1 Pédiatrie](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur COSMEGEN n'incluaient pas assez de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres rapports d'expérience clinique n'ont pas relevé de différences entre la réponse de patients âgés et celle de patients plus jeunes. Cependant, une méta-analyse publiée de toutes les études effectuées par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sur une période de 13 ans laisse croire que l'administration de COSMEGEN à des patients âgés pourrait être associée à un risque accru de myélosuppression comparativement à son administration à des patients plus jeunes. En général, l'établissement de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence, en

commençant habituellement par la dose la plus faible de la gamme posologique, compte tenu de la fréquence accrue de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies ou d'autres pharmacothérapies concomitantes (consultez la section [1.2 Gériatrie](#)).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des issues fatales ont été signalées après l'utilisation de COSMEGEN. À l'exception des nausées et des vomissements, les effets toxiques ne deviennent habituellement pas apparents avant deux à quatre jours après l'arrêt d'un traitement, et pourraient ne pas atteindre leur pic avant une à deux semaines. Cependant, les effets indésirables sont habituellement réversibles une fois le traitement interrompu. Ils sont les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, jusqu'à l'anémie aplasique, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, réticulopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, coagulation intravasculaire disséminée. Une formule sanguine complète doit être effectuée *fréquemment*, vu la possibilité de grave dépression hématopoïétique. Si les résultats affichent une baisse marquée, il faut interrompre l'administration du médicament pour permettre à la moelle osseuse de récupérer, ce qui prend souvent jusqu'à trois semaines.

Affections oculaires : neuropathie optique.

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, constipation, ulcération gastro-intestinale, chéilite, dysphagie, œsophagite, stomatite ulcérate, ascite, rectite. Les nausées et vomissements, qui surviennent rapidement pendant les premières heures suivant l'administration, peuvent être soulagés au moyen d'antiémétiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise, fatigue, fièvre.

Affections hépatobiliaires : toxicité pour le foie, notamment anomalies aux épreuves de la fonction hépatique, hépatomégalie, hépatite, insuffisance hépatique parfois mortelle, encéphalopathie hépatique, épanchement pleural. Une maladie veino-occlusive hépatique, qui peut être associée à un trouble de coagulation intravasculaire et à une défaillance multiviscérale, a été signalée chez des patients recevant COSMEGEN dans le cadre d'une polychimiothérapie.

Infections et infestations : septicémie (y compris septicémie neutropénique) d'issue fatale, infection, pharyngite.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hypocalcémie, syndrome de lyse tumorale.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, retard de croissance.

Affections du système nerveux : léthargie, neuropathie périphérique (typiquement observée chez les patients recevant une polychimiothérapie comprenant de la dactinomycine).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie, pneumothorax (observé comme résultat de l'effet antitumoral de la chimiothérapie comprenant de la dactinomycine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : les effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance comprennent alopecie, éruption cutanée, toxicité cutanée, dermatite, acné, érythème polymorphe, poussée d'érythème ou pigmentation accrue de la peau déjà irradiée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens Johnson (SSJ).

La dactinomycine est extrêmement corrosive. Si une extravasation survient pendant l'utilisation intraveineuse, d'importants dommages aux tissus mous s'ensuivront, une contracture des bras ayant été rapportée dans au moins un cas.

Affections vasculaires : thrombophlébite, hémorragie.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que COSMEGEN est faiblement lié aux protéines et n'est pas principalement métabolisé dans le foie, des interactions pharmacocinétiques qui entraîneraient des changements dans les taux sanguins du médicament par liaison compétitive avec l'albumine sérique ou les enzymes du foie sont peu probables.

Pour certaines indications, COSMEGEN est utilisé en association avec divers traitements et le potentiel d'interaction doit toujours être pris en considération. Il pourrait parfois être difficile de déterminer si un changement de réponse est attribuable à l'un ou l'autre des traitements, ou à un facteur pharmacologique ou pharmacocinétique.

Certains médicaments qui peuvent être utilisés de façon concomitante avec COSMEGEN semblent potentialiser ses effets, par exemple d'autres pharmacothérapies cytotoxiques – surtout celles dont les effets pharmacologiques s'apparentent à ceux de COSMEGEN – et des médicaments qui causent une dyscrasie du sang. Comme toutes les interactions ne sont pas prévisibles, il faut surveiller les patients très attentivement pendant le traitement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Anesthésiques halogénés inhalés

Les anesthésiques halogénés administrés par inhalation (p. ex., l'enflurane et l'halothane) peuvent augmenter l'hépatotoxicité s'ils sont combinés à la dactinomycine. Cette association doit donc être administrée avec prudence.

Vaccins

Les vaccins vivants (bacille de Calmette-Guérin, rougeole, oreillons, poliovirus, rotavirus, rubéole, variole, fièvre typhoïde, varicelle et fièvre jaune) ne doivent pas être administrés à des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie comme la dactinomycine, vu le

risque accru d'infection par le vaccin vivant. La réponse immunitaire diminuée peut permettre au vaccin vivant de produire une infection pouvant être fatale.

Interactions médicament-radiothérapie

La dactinomycine peut potentialiser les effets de la radiothérapie. Un érythème associé à une radiothérapie précédente peut être réactivé par la dactinomycine seule, surtout si l'administration de la dactinomycine et de la radiothérapie est séparée par un bref intervalle, mais également lorsque plusieurs mois séparent les deux traitements. Une peau normale ainsi que les muqueuses de la bouche et du pharynx peuvent présenter un érythème en début de traitement. Si la dactinomycine et la radiothérapie sont administrées en association, une dose d'irradiation inférieure à la dose habituelle provoque un érythème et une vésiculation, qui évoluent rapidement vers l'augmentation de la pigmentation de la peau et la desquamation. La guérison peut se faire en 4 à 6 semaines au lieu de 2 à 3 mois. De graves réactions peuvent s'observer si des doses élevées de dactinomycine et de radiothérapie sont utilisées, ou si le patient est particulièrement sensible à une telle association thérapeutique.

Cette potentialisation des effets de la radiation représente un problème particulier si la radiothérapie touche les muqueuses.

Si le rhinopharynx est irradié, l'association peut produire une grave mucosite oropharyngée. De graves réactions peuvent s'observer si des doses élevées de COSMEGEN et de radiothérapie sont utilisées, ou si le patient est particulièrement sensible à une telle association thérapeutique.

Des précautions particulières s'imposent si COSMEGEN est administré pendant les deux premiers mois après une irradiation pour le traitement d'une tumeur de Wilms du côté droit, étant donné qu'une hépatomégalie et une hausse du taux d'AST ont été observées. En général, il ne faut pas administrer COSMEGEN avec de la radiothérapie pour traiter une tumeur de Wilms, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

COSMEGEN peut interférer avec des épreuves biologiques visant à déterminer les concentrations de médicaments antibactériens.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

En général, les actinomycines exercent un effet inhibiteur sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif et sur certains champignons. Cependant, les propriétés toxiques des actinomycines (dont la dactinomycine) relativement à l'activité antibactérienne empêchent leur utilisation en tant qu'antibiotiques pour traiter des maladies infectieuses.

Dû à leur cytotoxicité, les actinomycines ont un effet antinéoplasique qui a été démontré dans des modèles animaux expérimentaux avec implantation de divers types de tumeurs. Cette action cytotoxique est le fondement de leur utilisation dans le traitement palliatif de certains types de cancer.

Les données expérimentales indiquent que la dactinomycine agit en formant des complexes avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) et inhibe sélectivement la synthèse modulée par l'ADN de l'acide ribonucléique (ARN). On croit que la dactinomycine inhibe la synthèse des protéines en inhibant la synthèse de l'ARN messager. La dactinomycine inhibe la synthèse de l'ADN, mais à des concentrations beaucoup plus élevées que celles requises pour inhiber la synthèse de l'ARN.

La dactinomycine est un agent antiprolifératif puissant. Par conséquent, comme c'est le cas d'autres agents dotés d'un mode d'action semblable, elle exerce un effet important sur les cellules à division rapide, tant malignes que bénignes. C'est ce qui explique son efficacité à combattre les tumeurs, ainsi que ses effets indésirables fréquents, comme les perturbations hématologiques.

10.3 Pharmacocinétique

Peu de données précliniques et cliniques sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ont été recueillies avant la commercialisation de la dactinomycine. En raison de limites aux méthodes d'analyse au moment où le produit a été élaboré, la pharmacocinétique n'a pas été systématiquement étudiée avant l'utilisation de la dactinomycine en tant que traitement clinique. Cette décision a été justifiée par l'importance des indications et l'absence d'autres options de traitement. La plupart des données sur le sujet ont été recueillies après la commercialisation du produit.

Distribution :

La dactinomycine est distribuée rapidement dans les tissus, à partir de la circulation sanguine. Elle est concentrée dans les cellules nucléées (moelle osseuse et cellules tumorales) et pénètre peu les globules rouges et le liquide céphalorachidien (elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique). Selon les résultats d'études non cliniques, la dactinomycine pourrait franchir la barrière hémato-placentaire. On ne sait pas si la dactinomycine passe dans le lait maternel.

Métabolisme :

Les résultats d'une étude menée chez des patients atteints d'un mélanome malin indiquent que la dactinomycine (3H actinomycine D) est peu métabolisée, est concentrée dans les cellules nucléées et ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Environ 30 % de la dose a été récupérée dans l'urine et les fèces en une semaine. La demi-vie plasmatique terminale de la radioactivité se chiffrait à environ 36 heures.

Élimination :

Après une injection intraveineuse unique de dactinomycine, environ 85 % du médicament est éliminé du sang en deux minutes. Environ 12 à 20 % est récupéré dans l'urine, et de 50 à 90 % est excrété dans la bile en 24 heures. La demi-vie plasmatique de la dactinomycine pourrait être prolongée en présence d'une dysfonction hépatique.

L'excrétion urinaire et fécale est prolongée, et seulement environ 30 % de la dose d'actinomycine a été recouvrée en 9 jours. On croit que la longue persistance de la

dactinomycine dans les cellules nucléées qui ne prolifèrent pas est probablement responsable de l'interaction observée avec la radiothérapie; la dactinomycine pourrait nuire à la capacité des cellules de réparer les dommages causés par l'irradiation. Par conséquent, des précautions spéciales doivent être prises si la radiothérapie est combinée à un traitement par COSMEGEN. Ces dernières figurent dans la présente monographie.

Pharmacocinétique d'une dose unique comparativement à l'état d'équilibre

Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples par voie i.v., la dactinomycine est rapidement distribuée dans les tissus de l'organisme, auxquels elle se lie de façon importante. Les résultats d'une étude menée chez des patients atteints d'un mélanome malin qui ont reçu de la 3H-dactinomycine indiquent que la dactinomycine est peu métabolisée, est concentrée dans les cellules nucléées et ne franchit pas de façon appréciable la barrière hémato-encéphalique (< 10 %). Les concentrations plasmatiques de 3H-dactinomycine diminuent rapidement sur 2 heures, pour ensuite diminuer lentement; la demi-vie est d'environ 36 heures. Environ 30 % de la dose a été récupérée dans l'urine et les fèces en une semaine.

Variabilité des paramètres pharmacocinétiques

Il n'existe aucune donnée précise à ce sujet. Or, comme la dactinomycine est administrée en association avec d'autres traitements, il faut tenir compte des interactions potentielles – incluant les effets de l'excrétion de plusieurs médicaments par les mêmes organes – propres à chaque indication.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance rénale** : Il n'existe aucune donnée précise sur l'administration de dactinomycine aux patients qui présentent une insuffisance rénale. La dactinomycine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, et cela seulement dans une proportion d'environ 15 % sur une semaine. Par conséquent, un ajustement posologique ne serait pas nécessairement requis en présence d'insuffisance rénale.
- **Insuffisance hépatique**: Il n'existe aucune donnée précise sur l'administration de COSMEGEN aux patients qui présentent une insuffisance hépatique. Même si la dactinomycine subit un métabolisme hépatique mineur, il est tout de même avisé d'envisager de réduire la dose de dactinomycine en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Certains cliniciens recommandent de réduire la dose d'un tiers ou de la moitié chez les patients atteints d'hyperbilirubinémie.
- **Sexe** : Il n'existe aucune étude ayant étudié les différences selon le sexe. À ce jour, aucune différence n'a été observée pendant la surveillance post-commercialisation.
- **Race** : Aucune étude n'a été réalisée pour examiner les différences éventuelles. À ce jour, aucun effet qui indiquerait une différence entre les races n'a été observé dans le cadre de la pharmacovigilance.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver dans un endroit sec à 25 °C (77 °F); des écarts sont permis entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Protéger de la lumière et de l'humidité.

12. Particularités de manipulation du produit

Étant donné que COSMEGEN est extrêmement corrosif pour les tissus mous, il est réservé à un usage intraveineux. Les études menées chez les animaux ont montré que la dactinomycine est corrosive pour la peau, irritante pour les yeux et les muqueuses des voies respiratoires et hautement toxique par voie orale. On a aussi établi qu'elle était cancérigène, mutagène, embryotoxique et tératogène. En raison des propriétés toxiques et mutagènes du médicament, il faut prendre les précautions appropriées, notamment l'utilisation d'équipement de protection approprié, pour la préparation de COSMEGEN en vue d'une administration parentérale. Il faut éviter l'inhalation des vapeurs ou des particules et le contact avec la peau ou les muqueuses, surtout celles des yeux. Si une extravasation survient pendant l'administration intraveineuse, elle peut endommager les tissus mous. Évitez l'exposition pendant la grossesse. Les National Institutes of Health recommandent actuellement que la préparation de médicaments antinéoplasiques injectables se fasse dans une hotte à flux laminaire pour produits biologiques de classe II et que le personnel qui prépare les médicaments de cette classe porte des gants imperméables résistants aux produits chimiques, des lunettes de protection, un vêtement de protection et des couvre-chaussures. Il faut également utiliser d'autres vêtements de protection selon la tâche effectuée (p. ex., manchettes, tablier, gants à manchette et combinaisons jetables) pour éviter que la peau soit exposée et éviter d'inhaler les vapeurs et les particules. Il faut utiliser les techniques appropriées pour retirer les vêtements potentiellement contaminés.

Plusieurs autres lignes directrices de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments antinéoplasiques ont été publiées et doivent être prises en considération.

Mesures en cas de contact accidentel

En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment pendant au moins 15 minutes avec de l'eau, une solution physiologique salée ou une solution salée équilibrée, puis consulter sans tarder un ophtalmologiste. En cas de contact accidentel avec la peau, rincer la partie touchée immédiatement et abondamment pendant au moins 15 minutes avec de l'eau, retirer les vêtements et les chaussures contaminés et obtenir des soins médicaux sur-le-champ. Les vêtements contaminés doivent être détruits, et les chaussures nettoyées en profondeur avant qu'elles puissent être portées de nouveau.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

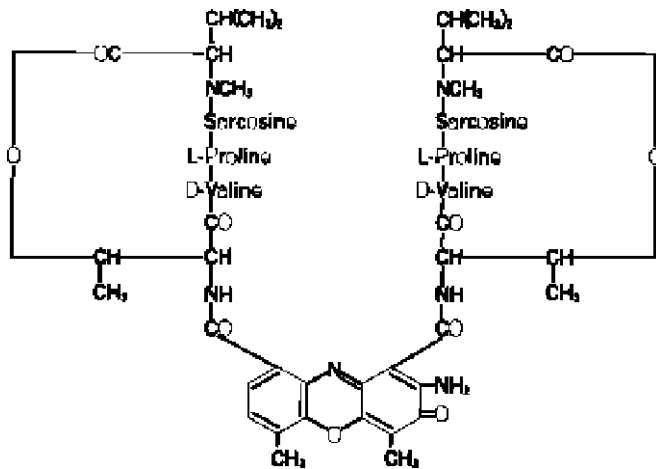
Nom propre : dactinomycine pour injection

Nom chimique :

8-amino-N-(2-amino-4,6-diméthyl-3-oxo-phénoxazin-1-yl)carbonyl-N'-[8-amino-4,6-diméthyl-7-oxo-9-[[[3,6,10-triméthyl-7,14-bis(1-méthyléthyl)-2,5,8,12,15-pentaoxo-9-oxa-3,6,13,16-tétrazabicyclo[14.3.0]nonadec-11-yl]carbamoyle]phénoxazine-1-yl]carbonyl-4,6-diméthyl-7-oxo-N,N'-bis[3,6,10-triméthyl-7,14-bis(1-méthyléthyl)-2,5,8,12,15-pentaoxo-9-oxa-3,6,13,16-tétrazabicyclo[14.3.0]nonadec-11-yl]-1,9-bis[[[3,6,10-triméthyl-7,14-bis(1-méthyléthyl)-2,5,8,12,15-pentaoxo-9-oxa-3,6,13,16-tétrazabicyclo[14.3.0]nonadec-11-yl]carbamoyle]phénoxazine-1,9-dicarboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$, 1255,42

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La dactinomycine fait partie des actinomycines, un groupe d'antibiotiques produits par diverses espèces de *Streptomyces*. La dactinomycine est le principal composé du mélange d'actinomycines produit par *Streptomyces parvulus*. Contrairement à d'autres espèces de *Streptomyces*, ce microorganisme permet d'obtenir une substance essentiellement pure qui contient uniquement des traces de composés semblables, dont la différence s'observe dans le contenu en acides aminés des chaînes latérales peptidiques.

COSMEGEN est une poudre lyophilisée jaune et stérile à reconstituer pour injection intraveineuse. Chaque fiole contient 0,5 mg (500 µg) de dactinomycine et 20,0 mg de mannitol.

14 Études cliniques

Une gamme variée de schémas chimiothérapeutiques à un seul ou plusieurs agents combinés avec COSMEGEN a été étudiée. Étant donné que les schémas chimiothérapeutiques changent constamment, la décision d'administrer COSMEGEN doit se prendre sous la supervision directe de médecins qui connaissent les pratiques oncologiques actuelles et les progrès récents en ce qui concerne les traitements.

14.1 Études cliniques par indication

Tumeur de Wilms

Le néoplasme qui répond le plus souvent à COSMEGEN est la tumeur de Wilms. Les données tirées des études nationales sur la tumeur de Wilms (NWTS-1, NWTS-2, NWTS-3 et NWTS-4) appuient l'utilisation de COSMEGEN en présence de tumeur de Wilms. L'étude NWTS-4 a évalué 1 687 patients dont l'histologie était favorable et qui ont reçu aléatoirement divers schémas thérapeutiques incluant COSMEGEN, soit en une dose fractionnée standard (DFS) de 15 µg/kg/j pendant 5 jours, soit en une dose unique pulsée (DP) de 45 µg/kg (voir le tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3 : Quatrième étude nationale sur la tumeur de Wilms (NWTS-4)

Quatrième étude nationale sur la tumeur de Wilms			
Stade	Schéma	Survie sans récurrence sur 2 ans (%)	Survie globale (%)
I (histologie favorable)	EE	92,5	99,7
	EE-4A	94,9	98,7
II (anaplasique)	EE	93,8	93,3
	EE-4A	87,5	85,5
II (histologie favorable)	K	89,7	97,6
	K-4A	85,9	97,0
III (histologie favorable)	DD	95,3	99,4
	DD-4A	91,1	98,2
IV (histologie favorable)	DD	81,3	90,6
	DD-4A	80,6	89,5

EE = COSMEGEN (DFS) et vincristine (25 semaines)
EE-4A = COSMEGEN (DP) et vincristine (18 semaines)
K = COSMEGEN (DFS) et vincristine (23 semaines c. 65 semaines)
K-4A = COSMEGEN (DP) et vincristine (20 semaines c. 60 semaines)
DD = COSMEGEN (DFS), doxorubicine, vincristine et radiothérapie (28 semaines c. 66 semaines)
DD-4A = COSMEGEN (DP), doxorubicine, vincristine et radiothérapie (26 semaines c. 54 semaines)

L'efficacité et la toxicité étaient comparables avec le schéma à dose unique et le schéma à dose fractionnée, ainsi qu'avec les schémas posologiques de courte et de longue durée.

Rhabdomyosarcome de l'enfant

La troisième étude multigroupe sur le rhabdomyosarcome (IRS-III) réunissait 1 062 patients de moins de 21 ans non traités auparavant, et a comparé les résultats obtenus avec divers schémas thérapeutiques.

COSMEGEN était une composante de base du schéma thérapeutique dans tous les groupes; par conséquent, l'étude n'a pas permis la collecte de données comparatives. Cependant, elle décrit l'issue du traitement au sein d'un vaste groupe de patients suivis de près. Aux fins du traitement, les patients ont été stratifiés selon le groupe clinique, le sous-type histologique et le site de la maladie. Les patients de la plupart des strates ont été répartis aléatoirement, mais les patients du groupe clinique I dont l'histologie était favorable n'ont pas été répartis aléatoirement et ont été traités au moyen d'un seul schéma thérapeutique.

Tableau 4 : Troisième étude multigroupe sur le rhabdomyosarcome (IRS-III)

Troisième étude multigroupe sur le rhabdomyosarcome				
Groupe	Nombre de groupes	Schéma de chimiothérapie	Survie sans progression sur 5 ans (%) (moyenne ± erreur-type)	Survie globale sur 5 ans (%) (moyenne ± erreur-type)
I (histologie favorable)	1 (sans répartition aléatoire)	VA en administration cyclique séquentielle (1 an)	83±3	93±2
II (histologie favorable, sauf les sites orbitaux, de la tête et paratesticulaires)	2 (répartition aléatoire)	VA, doxorubicine et RT (1 an)	77±6	89±5
		VA et RT (1 an)	56±10	54±13
III (sauf les sites spéciaux pelviens, orbitaux, le cuir chevelu, la parotide, la cavité buccale, le larynx, l'oropharynx et la joue)	3 (répartition aléatoire)	VAC et RT pulsés (2 ans)	70±6	70±6
		VADRC-VAC, CDDP et RT pulsées (2 ans)	62±5	63±5
		VADRC-VAC, CDDP, VP-16 et RT pulsées (2 ans)	56±4	64±5
IV (tous)	3 (répartition aléatoire)	VAC et RT pulsés (2 ans)	27±8	27±6
		VADRC-VAC, CDDP et RT pulsées (2 ans)	27±8	31±6
		VADRC-VAC, CDDP, VP-16 et RT pulsées (2 ans)	30±6	29±7

VA = vincristine/COSMEGEN
VADRC = vincristine/doxorubicine/cyclophosphamide
VAC = vincristine/COSMEGEN/cyclophosphamide
CDDP = cisplatine
VP-16 = étoposide
RT = radiothérapie

Sarcome d'Ewing

COSMEGEN, combiné à la vincristine, à la doxorubicine, au cyclophosphamide, à l'ifosfamide, à l'étoposide et à la radiothérapie, a été utilisé dans la prise en charge du sarcome d'Ewing métastatique et non métastatique. Parmi 157 patients non traités auparavant atteints d'une maladie non métastatique et traités par COSMEGEN dans le cadre d'un traitement d'induction et d'entretien lors d'une étude de chimiothérapie néoadjuvante (REN-3), 110 patients (70 %) n'ont subi aucun événement au cours d'une période de suivi moyenne de 7 ans. La survie sans événement (SSÉ) et la survie globale (SG) sur 5 ans actuarielles étaient de 71 % et de 76,5 %, respectivement.

Lors d'une étude comptant 120 patients non traités auparavant atteints d'une maladie métastatique, qui comparait les résultats obtenus avec COSMEGEN, la vincristine, la doxorubicine, le cyclophosphamide avec ou sans ifosfamide et l'étoposide, la SSÉ et la SG après 8 ans étaient de 20 % et de 30 %, respectivement. Les résultats étaient semblables entre les deux groupes de traitement.

Néoplasie trophoblastique gestationnelle

COSMEGEN a été utilisé seul dans la prise en charge de la néoplasie trophoblastique gestationnelle non métastatique. Dans un groupe de 31 patients atteints d'une maladie non métastatique, des rémissions complètes et durables ont été observées avec l'administration de COSMEGEN seul chez 94 % des patients traités. Des schémas d'association en alternance combinant COSMEGEN et l'étoposide, le méthotrexate, la vincristine et le cyclophosphamide (EMA-CO) ont aussi été utilisés dans le traitement de la néoplasie trophoblastique gestationnelle au pronostic défavorable. L'administration du schéma EMA-CO à 148 femmes atteintes d'une néoplasie trophoblastique gestationnelle au pronostic défavorable a permis d'obtenir 110 (80 %) réponses complètes et 25 (18 %) réponses partielles après un suivi moyen de 50,4 mois. La survie globale pendant la période de l'étude s'élevait à 85 %, et les récurrences étaient peu fréquentes (5,4 %). Une surveillance méticuleuse de la bêta-hCG (gonadotrophine chorionique humaine) doit faire partie du schéma thérapeutique.

16 Toxicologie non clinique

Génotoxicité : La dactinomycine s'est révélée mutagène dans un certain nombre d'essais in vitro et vivo utilisant des fibroblastes et des leucocytes humains ainsi que des cellules HeLa. Des dommages à l'ADN et des effets cytogénétiques ont été constatés chez la souris et le rat.

Cancérogénicité : Le Centre international de Recherche sur le Cancer a jugé que la dactinomycine est un carcinogène certain chez les animaux. Des sarcomes locaux se sont développés chez des souris et des rats après des injections sous-cutanées ou intrapéritonéales répétées. Des tumeurs mésoenchymateuses ont été observées chez des rats mâles F344 auxquels on a administré le médicament par voie intrapéritonéale, à une dose de 0,05 mg/kg, 2 à 5 fois par semaine pendant 18 semaines. La première tumeur est apparue à 23 semaines.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **Cosmegen^{MD}**

dactinomycine pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui recevra **COSMEGEN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **COSMEGEN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

COSMEGEN doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation de médicaments contre le cancer.

COSMEGEN est hautement toxique. La prise de COSMEGEN peut provoquer les effets secondaires graves suivants :

- une diminution de la production de cellules sanguines;
- des lésions cutanées graves, notamment des rougeurs et une vésication. Ces effets peuvent mettre la vie en danger.

À quoi sert COSMEGEN :

COSMEGEN est utilisé chez l'adulte :

- seul ou dans le cadre d'une polythérapie anticancéreuse pour le traitement :
 - de la néoplasie trophoblastique gestationnelle.
- dans le cadre d'une polythérapie anticancéreuse pour le traitement :
 - de la tumeur de Wilms;
 - du rhabdomyosarcome de l'enfant;
 - du sarcome d'Ewing.

Comment fonctionne COSMEGEN :

COSMEGEN est un médicament de chimiothérapie, souvent utilisé en association avec d'autres médicaments pour tuer les cellules cancéreuses. Il agit en empêchant la reproduction des cellules, surtout des cellules anormales associées à certains types de cancer. Ses effets peuvent également toucher les cellules normales.

Les ingrédients de COSMEGEN sont :

Ingrédient médicamenteux : dactinomycine

Ingrédient non médicamenteux : mannitol

COSMEGEN se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre pour solution : 0,5 mg/fiole

N'utilisez pas COSMEGEN si :

- vous êtes allergique à la dactinomycine, ou à tout ingrédient de COSMEGEN ou composant du contenant.
- vous avez la varicelle ou le zona, en raison du risque de maladie généralisée grave pouvant mener au décès.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser COSMEGEN, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous recevez des vaccins vivants;
- vous suivez une radiothérapie;
- vous prévoyez vous faire opérer.

Autres mises en garde :

Cancers secondaires : La prise de médicaments contre le cancer, comme COSMEGEN, pourrait entraîner le développement d'un cancer secondaire, dont la leucémie.

Fertilité : On ignore si COSMEGEN peut entraîner une infertilité. Une diminution de la fertilité a été signalée avec la prise d'autres médicaments anticancéreux.

Femmes :

- **Grossesse et contraception :**
 - Consultez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou tombez enceinte pendant que vous prenez COSMEGEN.
 - Si vous êtes apte à procréer :
 - La prise de COSMEGEN peut nuire au bébé à naître.
 - Utilisez une méthode contraceptive efficace pendant que vous prenez COSMEGEN, et pendant au moins 7 mois après l'administration de votre dernière dose. Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître la méthode contraceptive qui vous convient le mieux.
- **Allaitement :** On ne sait pas si COSMEGEN passe dans le lait maternel. Vous devez arrêter l'allaitement dès que vous commencez le traitement par COSMEGEN. Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître les options qui s'offrent à vous.

Hommes : Si votre partenaire est apte à procréer, utilisez une méthode contraceptive efficace pendant que vous prenez COSMEGEN et pendant au moins 4 mois après l'administration de votre dernière dose. Parlez à votre professionnel de la santé pour connaître la méthode contraceptive qui vous convient le mieux.

Conduite et utilisation de machines : COSMEGEN peut provoquer des effets secondaires qui risquent d'altérer votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Avant d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter de la vigilance, attendez de savoir comment vous réagissez à COSMEGEN.

Surveillance et analyses : Votre professionnel de la santé surveillera fréquemment vos reins, votre foie et la composition de votre sang au moyen d'analyses sanguines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les traitements suivants pourraient interagir avec COSMEGEN :

- Anesthésiques halogénés inhalés (p. ex. enflurane, halothane)
- Vaccins vivants
- Radiothérapie

Comment COSMEGEN est administré :

- COSMEGEN vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé. La durée de votre traitement sera déterminée par votre professionnel de la santé.
- COSMEGEN est administré dans une veine (« par voie intraveineuse »).

Dose habituelle :

Votre dose de COSMEGEN sera déterminée par votre professionnel de la santé, en fonction des facteurs suivants :

- Votre poids
- Votre état de santé
- Votre réponse à COSMEGEN
- La survenue d'effets secondaires
- Les autres traitements que vous recevez en même temps

Surdose :

L'administration d'une dose trop forte de COSMEGEN pourrait entraîner des problèmes graves, dont :

- Plaies dans la bouche et le tube digestif
- Infection bactérienne grave du sang ou des tissus de l'organisme (septicémie, incluant la septicémie neutropénique) pouvant entraîner le décès
- Nombre de globules sanguins extrêmement bas
- Obstruction des veines du foie

- Insuffisance rénale
- Décès

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de COSMEGEN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de COSMEGEN :

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

- Diarrhée
- Constipation
- Perte de cheveux
- Nausées et vomissements
- Fatigue

Comme COSMEGEN peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Anémie (réduction du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		√	
Myélosuppression (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignements, ecchymoses (« bleus »), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection		√	
Fréquent			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infection : fièvre, frissons ou sueurs, mal de gorge, toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une blessure ou du site du cathéter		√	
Réaction au point d'injection : douleur, rougeur ou enflure au point d'injection		√	
Infertilité (difficulté à concevoir un enfant) : douleurs au bassin ou à l'abdomen, saignements vaginaux irréguliers, règles irrégulières ou absence de règles, problèmes d'éjaculation		√	
Peu fréquent			
Problèmes de foie, y compris l'hépatite et l'insuffisance hépatique, pouvant entraîner le décès : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure de la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée		√	
Rare			
Nécrolyse épidermique toxique (NET – réaction cutanée grave) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation (peau qui pèle) sur de grandes surfaces de la peau		√	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ – éruption cutanée grave) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation (peau qui pèle) touchant la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		√	
Sepsis pouvant entraîner le décès (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, volume d'urine faible ou absence d'urine, basse pression, palpitations, respiration rapide, rythme cardiaque rapide		√	
Problèmes de reins : nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats d'analyses sanguines anormaux, changements de l'état mental, douleur dans le bas du dos ou sur le côté		√	
Très rare			
Coagulation intravasculaire disséminée (trouble de la coagulation sanguine) : ecchymoses (« bleus ») graves ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres zones, confusion, fièvre, difficulté à respirer		√	
Neuropathie optique (lésion du nerf de l'œil) : perte de vision, douleur aux yeux, perte de la perception des couleurs,		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
perception de points lumineux scintillants			
Encéphalopathie hépatique (dysfonctionnement du cerveau causé par une insuffisance hépatique) : difficulté à se concentrer ou à prêter attention, désorientation, somnolence pendant la journée ou difficulté à dormir la nuit, perte de mémoire ou confusion, tremblements des membres, changement de la personnalité ou de l'humeur, troubles de l'élocution ou des mouvements, coma		√	
Épanchement pleural (liquide dans les poumons) : douleur à la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux		√	
Neuropathie périphérique (trouble nerveux des mains et des pieds) : engourdissement, picotements ou fourmillements dans les pieds ou les mains, douleur aiguë, lancinante, pulsatile ou brûlante, sensibilité extrême au toucher, faiblesse musculaire		√	
Thrombophlébite (inflammation veineuse causée par des caillots sanguins) : gonflement et rougeur le long d'une veine qui est extrêmement sensible ou douloureuse au toucher		√	
Hémorragie (perte de sang provenant d'un vaisseau sanguin endommagé) : maux de tête sévères, faiblesse ou engourdissement soudains, troubles de la vision, nausées, vomissements et perte de conscience		√	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation :

COSMEGEN doit être conservé dans un endroit sec, à une température située entre 15 et 30 °C. Protégez ce médicament de la lumière et de l'humidité.

Pour en savoir plus sur COSMEGEN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (www.recordatirarediseases.com/ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-926-3073.

Le présent feuillet a été rédigé par Recordati Rare Diseases Canada Inc., Toronto (Ontario) M4N 3N1

Date de l'autorisation : 2025-11-10