

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Cosmegen^{MD}

dactinomycine pour injection

Poudre lyophilisée pour injection contenant 500 µg de dactinomycine/fiole

Antibiotique actinomycine; antinéoplasique

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
3080 Yonge Street, Suite 6060
Toronto (Ontario)
M4N 3N1

Date de révision :
29 août 2018

Numéro de contrôle : 217570

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	22

Pr Cosmegen^{MD}

dactinomycine pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie intraveineuse	Poudre lyophilisée / 0,5 mg de dactinomycine/fiole	mannitol

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

COSMEGEN (dactinomycine pour injection), dans le cadre d'une polychimiothérapie et/ou d'un schéma thérapeutique multi-modal, est indiqué pour le traitement de la tumeur de Wilms, du rhabdomyosarcome chez l'enfant et du sarcome d'Ewing.

COSMEGEN est indiqué en monothérapie ou dans le cadre d'une polychimiothérapie pour le traitement de la néoplasie trophoblastique gestationnelle.

CONTRE-INDICATIONS

- Contre-indiqué chez les patients hypersensibles à COSMEGEN ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, consultez la section formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- COSMEGEN ne doit pas être administré au moment ou proche du moment d'une infection par le virus de la varicelle ou de l'herpès zoster, en raison du risque de maladie grave généralisée pouvant entraîner un décès.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités.)
- Agent vésicant
- Graves problèmes cutanés et sous-cutanés dont certains mortels [voir EFFETS INDÉSIRABLES, Affections de la peau et du tissu sous-cutané]

Généralités

COSMEGEN est **HAUTEMENT TOXIQUE** et la poudre comme la solution doivent être manipulées et administrées avec soin (voir l'encadré de mise en garde; FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT, et INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

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, plus souvent 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 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.

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 hausse de l'incidence 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, ou si le patient est particulièrement sensible à un tel traitement combiné (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des rapports récents indiquent une incidence accrue de tumeurs primaires secondaires (dont la leucémie) à la suite d'une radiothérapie et d'un traitement par des agents antinéoplasiques, comme COSMEGEN. Un traitement multi-modal rend nécessaire l'observation attentive et à long terme des survivants du cancer.

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.

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 démontrés chez la souris et le rat.

Hépatique

Une maladie veino-occlusive (principalement hépatique) peut entraîner un décès, surtout chez les enfants âgés de moins de 48 mois (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, *Troubles hépatiques*).

Populations particulières

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. Les femmes aptes à concevoir doivent être averties qu'il faut éviter de devenir enceinte.

Fonction sexuelle/reproduction :

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 avec d'autres agents antinéoplasiques.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si COSMEGEN est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du potentiel d'effets indésirables graves de COSMEGEN chez les nourrissons allaités, il faut prendre la décision d'arrêter l'allaitement et/ou la prise du médicament en s'appesantissant sur les risques et les bienfaits du médicament pour la mère.

Pédiatrie : 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.

Gériatrie : Les études cliniques sur COSMEGEN ne contiennent 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 suggère 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.

Effet sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie lourde

Des effets secondaires associés à ce produit pourraient modifier la capacité de certains patients de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie lourde. Pour une liste complète des effets secondaires qui pourraient modifier la capacité de conduire pour certains patients, consultez la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Surveillance et essais 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 régulièrement la fonction des reins, du foie et de la moelle osseuse.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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, pancytopenie, réticulopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, coagulation intravasculaire disséminée. Une formule sanguine doit être effectuée *fréquemment* pour détecter une 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 à des tests de fonction hépatique, hépatomégalie, hépatite, insuffisance hépatique dont certains cas mortels rapportés, encéphalopathie hépatique, épanchement pleural. Une maladie veino-occlusive hépatique, qui peut être associée à un trouble de coagulation intravasculaire et à une insuffisance d'organes multiples, 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 suivants ont été observés dans le cadre de la surveillance après commercialisation : alopecie, éruption cutanée, toxicité cutanée, 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

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 sont semblables 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.

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, ceci pouvant mener à un risque accru d'infection par le vaccin vivant. La réponse immunitaire diminuée peut permettre au vaccin vivant de produire une infection qui peut parfois 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 de radiation inférieure à la dose habituelle provoque un érythème et une vésiculation. Ces séquelles cutanées progressent plus rapidement à travers les étapes d'augmentation de la pigmentation de la peau et de 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 un tel traitement combiné.

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 mucosité 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 un tel traitement combiné.

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.

Impact du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Produit parentéral :

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

Considérations posologiques

COSMEGEN ne peut être pris par voie orale. Des réactions toxiques associées à la dactinomycine sont fréquentes et peuvent être graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES), ce qui limite dans de nombreux cas la quantité 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.

Posologie recommandée et modification 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 thérapie. Il pourrait être nécessaire de diminuer les doses habituelles suggérées ci-dessous si d'autres traitements 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 suivants reposent sur un

examen de la littérature actuelle concernant les traitements par COSMEGEN, et sont conçus pour être administrés en 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 un schéma d'association avec de l'étoposide, du méthotrexate, de l'acide folinique, de la vincristine, du cyclophosphamide et du cisplatine.

Reconstitution

COSMEGEN est **HAUTEMENT TOXIQUE** et la poudre comme la solution doivent être manipulées et administrées avec soin (voir l'encadré de mise en garde; FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT, et INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Reconstituer COSMEGEN en ajoutant 1,1 mL d'**eau stérile pour injection (sans agent de conservation)** en prenant les précautions d'asepsie. La solution de 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 reconstitué, COSMEGEN est une solution transparente de couleur dorée.

Une fois reconstituée, la solution de COSMEGEN peut être ajoutée à la solution pour perfusion de dextrose 5 pour cent pour injection ou de chlorure de sodium pour injection, soit directement, soit par le tube d'une perfusion intraveineuse déjà installée.

Même si COSMEGEN reconstitué 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 peut entraîner 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 médicament dilué à une concentration inférieure à 10 µg/ml et conservé à la température ambiante démontre un taux de récupération considérablement inférieur. 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. Reconstituer et aspirer la dose calculée de la fiole avec une aiguille stérile. Utiliser une autre aiguille stérile pour l'injection directe dans la veine.

Jeter toute quantité inutilisée de la solution de COSMEGEN.

SURDOSAGE

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 possibles d'une surdose chez les patients 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Il existe très peu de données pharmacocinétiques étant donné les limites des méthodes analytiques pendant le développement, ainsi que les questions d'éthique rattachées à l'administration d'agents cytotoxiques à des populations en santé; la tenue d'études chez des personnes très malades doit également se faire de façon éthique. Une fois que des connaissances considérables sur l'efficacité thérapeutique de la dactinomycine et son innocuité ont été acquises, aucune autre étude pharmacocinétique n'a été justifiée.

Pharmacodynamique et mécanisme 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 sont une entrave à 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 avec des mécanismes d'action semblables, elle exerce un effet important sur les cellules à division rapide, malignes et bénignes. C'est ce qui explique son efficacité à combattre les tumeurs, ainsi que ses effets indésirables fréquents, comme les perturbations hématologiques.

Pharmacocinétique

Les données précliniques et cliniques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques antérieures à la commercialisation de la dactinomycine sont limitées. 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 la gravité des indications et l'absence d'un autre choix de traitement. La plupart des données sur le sujet sont associées à la période qui suit la commercialisation.

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 (ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique). Selon les résultats d'études non cliniques, la dactinomycine

pourrait traverser 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 pénètre 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 unique injection intraveineuse 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 pour cent 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 radiation; la dactinomycine pourrait interférer avec la capacité des cellules de réparer les dommages causés par la radiation. Par conséquent, des précautions spéciales doivent être prises si la radiothérapie est combinée à un traitement par COSMEGEN. Ces dernières figurent sur l'étiquette du produit.

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

Après une dose unique ou des doses multiples i.v., la dactinomycine est rapidement distribuée dans les tissus de l'organisme et liée de façon importante. Les résultats d'une étude menée chez des patients atteints d'un mélanome malin qui ont reçu ^3H -dactinomycine indiquent que la dactinomycine est peu métabolisée, est concentrée dans les cellules nucléées et ne pénètre pas de façon appréciable la barrière hémato-encéphalique (< 10 %). Les concentrations plasmatiques de ^3H -dactinomycine diminuent rapidement en 2 heures et continuent ensuite de 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. En raison de traitements concomitants, les interactions potentielles incluant les effets de l'excrétion de plusieurs médicaments par les mêmes organes, doivent entrer en ligne de compte pour chaque indication.

Populations particulières et états pathologiques

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 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 pendant la surveillance post-commercialisation.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sec à 25°C; des écarts de température de 15 à 30°C sont permis. Protéger de la lumière et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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. Éviter 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 des 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 examinées.

Mesures en cas de contact accidentel

En cas de contact accidentel avec les yeux, irriguer copieusement et immédiatement pendant au moins 15 minutes avec de l'eau, de la solution saline normale ou une solution saline équilibrée ophtalmique pour l'irrigation et consulter sans tarder un ophtalmologiste. En cas de contact accidentel avec la peau, la partie touchée doit être immédiatement irriguée copieusement pendant au moins 15 minutes avec de l'eau, et il faut retirer les vêtements et les chaussures contaminés. Consulter un médecin immédiatement. Les vêtements contaminés doivent être détruits, et les chaussures nettoyées en profondeur avant qu'elles puissent être portées de nouveau.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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.

Fabriqué pour : Recordati Rare Diseases Canada Inc., Toronto, Ontario, Canada M4N 3N1

Distribué par : Recordati Rare Diseases Canada Inc., Oakville, Ontario, Canada L6M 2W2



^{MD} Marque de commerce déposée de Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Dernière révision : 29 août 2018

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

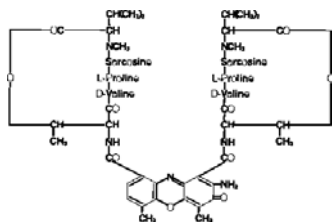
Substance pharmaceutique

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]phénoxazin-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 : C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆, 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 parvullus*. Contrairement à d'autres espèces de *Streptomyces*, cet organisme 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 pour injection par voie intraveineuse après sa reconstitution. Chaque fiole contient 0,5 mg (500 µg) de dactinomycine et 20,0 mg de mannitol.

ESSAIS 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.

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 ci-dessous).

Quatrième étude nationale sur la tumeur de Wilms			
Stade	Régime	Taux de survie sur 2 ans sans rechute (%)	Taux de survie global (%)
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 radiation (28 semaines c. 66 semaines)
 DD-4A = COSMEGEN (DP), doxorubicine, vincristine et radiation (26 semaines c. 54 semaines)

L'efficacité et la toxicité étaient comparables entre le schéma à dose unique et le schéma à dose fractionnée, ainsi qu'entre les schémas posologiques court et long.

Rhabdomyosarcome infantile

La troisième étude multigroupe sur le rhabdomyosarcome (IRS-III) a étudié 1 062 patients pédiatriques et jeunes adultes auparavant non traités (âgés de moins de 21 ans), et a comparé les résultats d'un certain nombre de schémas thérapeutiques.

Pour tous les groupes, COSMEGEN était une composante de base du schéma thérapeutique; par conséquent, il n'y a pas de données comparatives pour cette étude. Malgré tout, elle a permis d'obtenir des renseignements sur les résultats des traitements pour les patients dans un important 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 selon un seul schéma thérapeutique.

Troisième étude multigroupe sur le rhabdomyosarcome				
Groupe	Nombre de groupes	Régimes de chimiothérapie	Taux de survie sans progression sur 5 ans (%) (moyenne±erreur-type)	Taux de survie global sur 5 ans (%) (moyenne±erreur-type)
I (histologie favorable)	1 (non aléatoire)	VA cyclique séquentiel (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 les 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 dans 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. Le taux de survie sans événement (TSSE) et le taux de survie global (TSG) sur cinq ans calculés par la méthode actuarielle étaient de 71 % et 76,5 %, respectivement.

Dans une étude sur 120 patients auparavant non traités atteints d'une maladie métastatique, et qui compare les résultats des traitements avec COSMEGEN, la vincristine, la doxorubicine, le cyclophosphamide avec ou sans ifosfamide et l'étoposide, le TSSE et le TSG après 8 ans étaient

de 20 % et 30 %, respectivement. Les résultats étaient semblables entre les deux groupes de traitement.

Néoplasie trophoblastique gestationnelle

COSMEGEN en tant qu'agent unique a été utilisé 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 COSMEGEN seul chez 94 % des patients traités. Des schémas d'association en alternance qui intègrent COSMEGEN avec l'étoposide, le méthotrexate, la vincristine et le cyclophosphamide (régime EMA-CO) ont aussi été utilisés dans le traitement de la néoplasie trophoblastique gestationnelle dont le pronostic était défavorable. L'administration de l'EMA-CO à 148 femmes atteintes d'une néoplasie trophoblastique gestationnelle dont le pronostic était 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.

RÉFÉRENCES

1. Cancer Care Ontario Drug Formulary for Dactinomycin, 2006/2007 : <http://www.cancercare.on.ca/pdfdrugs/Dactino.pdf>.
2. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402.
3. AMA Council Report, Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, JAMA, 253: 1590-1592, 1985.
4. National Study Commission on Cytotoxic Exposure - Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
5. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents, Med. J. Australia 1: 426-428, 1983.
6. Jones, R. B.; et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center, Ca- A Cancer Journal for Clinicians, Sept/Oct, 258-263, 1983.
7. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs, Am. J. Hosp. Pharm. 47: 1033-1049, 1990.
8. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs (OSHA Work-Practice Guidelines), Am. J. Health-Syst. Pharm. 53: 1669-1685, 1996.
9. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Vol 27 Num 4 Dec 1998: 927-943.

10. Begg, C., Elson, P., Carbone, P., A Study of Excess Hematologic Toxicity in Elderly Patients Treated on Cancer Chemotherapy Protocols, In: Yancik, R., Yates, J., editors, *Cancer in the Elderly*, New York, Springer Publishing Co., 1989, p. 149-163.
11. D'Angio, G.J., Hepatotoxicity with Actinomycin D, *The Lancet*, July 1987.
12. Jayabose, S., Lanzkowsky, P., Hepatotoxicity of chemotherapy following nephrectomy and radiation therapy for right-sided Wilms tumor, *J. Pediatrics*, May 1976, p. 898.
13. McVeagh, P., Ekert, H., Hepatotoxicity of chemotherapy following nephrectomy and radiation therapy for right-sided Wilms tumor, *J. Pediatrics*, 87,4: 627-628, 1975.
14. Craft, A.W.; et al: Long-Term Results from the First UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1), *Eur. J. Cancer*, 33: 1061-1069, 1997.
15. Crist, W.; et al: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, *J. Clin. Oncol.* 13: 610-630, 1995.
16. Vietti, T.J.; et al: Multimodal Therapy in Metastatic Ewing's Sarcoma: An Intergroup Study, *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 56: 279-284, 1981.
17. Green, D. M.; et al: Comparison Between Single-Dose and Divided-Dose Administration of Dactinomycin and Doxorubicin for Patients With Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group, *J. Clin. Oncol.* 16: 237-245, 1998.
18. Bacci, A.; et al: Neoadjuvant Chemotherapy for Ewing's Tumor of Bone: Recent Experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute, *Eur. J. Cancer*, 38: 2243-2251, 2002.
19. Miser, J.S.; et al: Treatment of Metastatic Ewing's Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone: Evaluation of Combination Ifosfamide and Etoposide – A Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group Study, *J. Clin. Oncol.* 22:2873-2876, 2004.
20. Vugrin, D.; et al: VAB-6 Combination Chemotherapy in Disseminated Cancer of the Testis, *Ann. Intern. Med.* 95: 59-61, 1981.
21. Osathanondh, R.; et al: Actinomycin D as the Primary Agent for Gestational Trophoblastic Disease, *Cancer*, 36: 863-866, 1975.
22. Newlands, E.S.; et al: Results with the EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine) Regimen in High Risk Gestational Trophoblastic Tumours, 1979 to 1989, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 98: 550-557, 1991.
23. Rudolph, R.; Larson, D.L.: Etiology and Treatment of Chemotherapeutic Agent Extravasation Injuries: A Review, *J. Clin. Oncol.* 5: 1116-1126, 1987.
24. Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, USA. Last update 14 February 2003.
25. Philips FS, Schwartz HS, Sternberg SS, Tan CT. The toxicity of Actinomycin D. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol 89. Article 2. Pages 348-360. Oct 5, 1960.

26. Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, et al (Eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th. The McGraw-Hill Companies, New York, NY, 2001, pp 1424-1425.
27. Tattersall MHN, Sodergren JE, Dengupta SK, et al: Pharmacokinetics of actinomycin D in patients with malignant melanoma. Clin Pharmacol Ther. 1975. 17:701-708.
28. Environmental Health Toxicology Databases, U.S. National Library of Medicine, <http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.txt>, Updated 2006, Accessed August 30, 2007.
29. The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Website of the U.S. Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/au180858.html>. Updated August 2006.
30. PharmGKB: <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA449199&objCls=Drug> Accessed 30 Aug 2007. Copyright 2007.
31. D'Angio, G.J., et al: Treatment of Wilms' Tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer. 64:349-360, 1989.
32. Mlan, R., Henderson, M.A., et al: Isolated limb infusion for melanoma: a simple alternative to isolated limb perfusion, Canadian Journal of Surgery. 2001. Vol. 44, 3: 189-192.
33. Bergevin PR, Tormey DC, and Blom J. Guide to the use of cancer chemotherapeutic agents. Mod Treat 9:201-202, 1972.
34. Smith WW et al (1970) Cancer Research Vol. 30, p. 51-57. Joint Lethal Effects of Actinomycin D and Radiation in Mice.
35. E. Giavini, M.Prati and C.Vismara, Institute of Zoology, Laboratory of Embryology and Experimental Morphology, University of Milano, Via Celoria 10, I-20133 Milano, (Italy Cellular and Molecular Life Sciences Vol. 35 (1979).
36. E. Köhler and H.-J.Merker Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology Vol. 275 (March 1972) p. 31-44.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Cosmegen^{MD} dactinomycine pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de COSMEGEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

COSMEGEN est un traitement d'association utilisé pour traiter ce qui suit :

- Tumeur de Wilms
- Rhabdomyosarcome infantile
- Sarcome d'Ewing

COSMEGEN seul ou en traitement d'association sert à traiter la néoplasie trophoblastique gestationnelle.

Les effets de ce médicament :

COSMEGEN est un médicament de chimiothérapie, souvent utilisé en association avec d'autres médicaments pour tuer les cellules cancéreuses. La plupart des agents de chimiothérapie (y compris COSMEGEN) agissent en tuant les cellules à division rapide, comme les cellules cancéreuses. Cette action peut toucher aussi les cellules normales.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous avez une hypersensibilité ou êtes allergique à la dactinomycine, ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant.
- Vous êtes infecté par le virus de la varicelle ou de l'herpès zoster, en raison du risque de maladie généralisée grave qui peut entraîner un décès.

L'ingrédient médicamenteux est :

La dactinomycine est l'ingrédient actif.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

- Mannitol

Pour une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consultez la Partie I de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

COSMEGEN est une poudre stérile jaune à orange, à administrer par voie intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection. COSMEGEN se présente dans des fioles qui contiennent 0,5 mg (500 microgrammes) de dactinomycine et 20,0 mg de mannitol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

COSMEGEN est hautement toxique. Au nombre des graves effets secondaires éventuels, on compte :

- une baisse de la production de cellules sanguines (myélosuppression)
- de graves lésions cutanées, dont des rougeurs et ampoules (effet vésicant), qui peuvent menacer le pronostic vital dans certains cas

Avant d'utiliser COSMEGEN, informez votre médecin si les situations suivantes s'appliquent à vous :

- vous êtes infecté par le virus de la varicelle ou de l'herpès zoster
- vous recevez des vaccins vivants
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
COSMEGEN peut causer du tort aux enfants à naître. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée. Informez votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte pendant le traitement.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
COSMEGEN ne doit pas être utilisé si vous allaitez un enfant.
- vous suivez un traitement de radiothérapie
- vous prévoyez vous faire opérer

Le traitement avec des médicaments contre le cancer, comme COSMEGEN, pourrait entraîner un deuxième cancer, dont la leucémie.

Peu de données ont été signalées sur la question de savoir si COSMEGEN peut causer une infertilité, bien qu'une diminution de la fertilité ait été suggérée après le traitement par d'autres médicaments contre le cancer.

Votre médecin vous surveillera étroitement pour déceler des effets secondaires et testera votre sang fréquemment pendant que vous recevez COSMEGEN. COSMEGEN peut exercer ses effets sur toute partie du corps et, exerce souvent un effet de suppression sur la moelle osseuse réduisant la numération de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Votre médecin pourrait mettre fin à l'administration de COSMEGEN si votre numération globulaire devient trop basse, si vous avez une diarrhée ou si vous développez des ulcères et une irritation dans la bouche.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si COSMEGEN est administré en association avec de la radiothérapie, une anesthésie générale par inhalation de produits halogénés ou des vaccins vivants, ou à des personnes qui ont déjà reçu une radiothérapie, une anesthésie générale par inhalation de produits halogénés ou des vaccins vivants, des réactions plus fréquentes et plus graves qui touchent la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal et la paroi buccale pourraient survenir. Si cette association est utilisée pour traiter une tumeur de Wilms, une augmentation du volume du foie et une hausse du taux sanguin d'AST (un test qui indique une atteinte au foie) peuvent survenir. Vous devrez mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien les médicaments que vous prenez, dont ceux que vous avez achetés en vente libre, les produits de santé naturels et les suppléments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment COSMEGEN est-il administré?

Vous recevrez COSMEGEN dans une veine du bras (« par voie intraveineuse », ou « i.v. »). Il est administré à l'hôpital, au service des soins externes ou à la clinique.

Si vous recevez de nombreuses injections, pour votre confort, votre médecin peut insérer un cathéter (tube mince) ou un abord dans une grosse veine du corps qui sera placé là aussi longtemps que nécessaire. Les médicaments sont injectés par le cathéter ou l'abord plutôt que directement dans une veine.

Quelle dose de COSMEGEN vais-je recevoir?

La dose de COSMEGEN sera calculée selon votre poids et d'autres facteurs que votre médecin évaluera, comme votre numération globulaire.

Que se passera-t-il si je reçois trop de COSMEGEN?

Si l'on vous donne une dose trop élevée de COSMEGEN, vous pourriez développer de graves problèmes, dont des ulcères dans la bouche et le tractus gastro-intestinal, une infection bactérienne grave du sang ou des tissus de l'organisme (septicémie, incluant la septicémie neutropénique) pouvant entraîner la mort, des numérations globulaires dangereusement basses, le blocage des veines du foie, une insuffisance rénale et le décès.

Le traitement par COSMEGEN est-il douloureux?

COSMEGEN est administré dans une veine. Si le médicament s'écoule dans la région située à l'extérieur de la veine, une enflure douloureuse s'ensuivra. Si cela devait se produire, ou si COSMEGEN devait s'écouler de la ligne intraveineuse et entrer en contact avec votre peau, dites-le à votre médecin ou infirmier(ère) immédiatement.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de COSMEGEN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de COSMEGEN (sauf la nausée et les vomissements) ne se manifestent habituellement pas avant 2 à 4 jours après la fin du traitement, et pourraient ne pas atteindre leur pic avant 1 à 2 semaines. La plupart des effets secondaires sont réversibles après le traitement; cependant, des décès sont survenus.

Perte de cheveux

Infection

Les signes d'une infection sont :

- fièvre de plus de 38 °C (100° F);
- frissons ou sueurs;
- maux de gorge ou toux;
- rougeur ou gonflement autour d'une coupure, d'une blessure ou du site du cathéter;
- sensation de brûlure lorsque vous urinez;
- démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles.

Nausées et vomissements

Fatigue

Anémie

Réactions allergiques

Lésions aux reins ou au foie

Votre médecin fera des analyses sanguines pour vérifier la présence de problèmes rénaux ou hépatiques. Des problèmes hépatiques ont été signalés, dont l'hépatite, l'insuffisance hépatique et le décès chez des personnes traitées par COSMEGEN.

Tissus mous

COSMEGEN cause de graves lésions aux tissus mous s'il s'écoule de la veine vers les tissus environnants. Si vous constatez une douleur, une rougeur ou une enflure à l'endroit où l'injection intraveineuse est administrée, signalez-la immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier(ère).

Plus rarement, de graves problèmes cutanés pouvant commencer par une rougeur et des ampoules et pouvant comprendre des symptômes pseudo-grippaux ou une possibilité de desquamation ou d'exfoliation, ont été signalés.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Anémie		X	
Baisse du nombre de cellules qui combattent les infections et préviennent les saignements		X	
Fatigue	X		
Perte de cheveux	X		
Inflammation de la paroi interne de la bouche et de la gorge		X	
Nausée	X		
Vomissements	X		
Fréquent			
Diarrhée	X		
Infection		X	
Infertilité		X	
Réaction au site d'injection		X	
Peu fréquent			
Lésions au foie		X	
Rare			
Réactions allergiques (hypersensibilité)		X	
Nécrolyse épidermique toxique (NET)		X	
Syndrome de Stevens Johnson (SSJ)		X	
Infection bactérienne grave du sang ou des tissus de l'organisme (septicémie, incluant la septicémie neutropénique) pouvant entraîner la mort		X	
Très rare			
Petits caillots sanguins ou saignement excessif dû à un déficit en facteurs de coagulation (coagulation intravasculaire disséminée)		X	
Perte de vision (neuropathie optique)		X	
Constipation	X		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Dysfonctionnement du cerveau lié à une insuffisance hépatique (encéphalopathie hépatique)		X	
Liquide dans la poitrine (épanchement pleural)		X	
Trouble des nerfs touchant les mains et les pieds (neuropathie périphérique)		X	
Affaissement des poumons (pneumothorax)		X	
Inflammation d'une veine (thrombophlébite)		X	
Saignement (hémorragie)		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de COSMEGEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

COSMEGEN doit être conservé dans un endroit sec à 25 °C; des écarts de température entre 15 et 30 °C sont permis. Protéger de la lumière et de l'humidité.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé 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 courrier, 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.*

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document, ainsi que la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Recordati Rare Diseases Canada Inc., au : 905-827-1300.

Ce dépliant a été préparé par Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Fabriqué pour : Recordati Rare Diseases Canada Inc., Toronto, Ontario, Canada M4N 3N1

Distribué par : Recordati Rare Diseases Canada Inc., Oakville, Ontario, Canada L6M 2W2



^{MD} Marque de commerce déposée de Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Dernière révision : 29 août 2018