

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ZOLINZA**[®]

gélules de vorinostat

100 mg

inhibiteur d'histone désacétylase, antinéoplasique

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 3L1
Canada
www.merckfrosst.com

Date de révision :
Le 29 mars 2010

Numéro de la demande : 104562 avec dossier interne
10,03-a_104562

ZOLINZA[®] est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	19
DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ÉTUDES CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	25
BIBLIOGRAPHIE.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	29

ZOLINZA[®]

gélules de vorinostat

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Gélules à 100 mg	Gélatine <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZOLINZA[®] est indiqué pour le traitement des manifestations cutanées du lymphome cutané à cellules T (LCCT) à un stade avancé chez les patients qui présentent une maladie évolutive, persistante ou récurrente après l'essai de traitements systémiques antérieurs.

L'approbation de cette indication repose sur les taux de réponse observés dans une étude de phase II portant sur un seul groupe de traitement (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans les études cliniques, l'efficacité et l'innocuité de ZOLINZA[®] étaient comparables chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (< 65 ans).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ZOLINZA[®] n'ont pas été évaluées chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale \geq 3 fois la limite supérieure normale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ZOLINZA[®] doit être administré sous la supervision d'un médecin qui a de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques et dans le traitement du lymphome cutané à cellules T.

Les effets indésirables suivants sont importants sur le plan clinique :

- Thromboembolie, certaine ayant causé la mort
- Thrombopénie et anémie

Appareil cardiovasculaire

Thromboembolie

Dans les études cliniques menées avec ZOLINZA[®], l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde ont été rapportées comme des effets indésirables reliés au médicament. Dans l'étude de base réalisée chez des patients atteints d'un LCCT traités au moyen du vorinostat à raison de 400 mg une fois par jour (durée médiane d'exposition d'environ 4 mois), la fréquence d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde était de 4,7 % (4/86) et de 1,2 % (1/86), respectivement. Dans toutes les études en cours ou terminées portant sur l'administration du vorinostat en monothérapie chez des sujets atteints d'un LCCT, la proportion de patients ayant présenté un événement thromboembolique veineux était de 6,8 % (10/147). Par ailleurs, dans les études, où plus de 1 000 patients ayant une hémopathie maligne ou une tumeur solide ont reçu du vorinostat en monothérapie ou en association avec d'autres antinéoplasiques, la proportion était d'environ 5,0 %. Dans le cadre d'une étude clinique à double insu et avec répartition aléatoire menée chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé, on a aussi observé une fréquence accrue d'événements thromboemboliques veineux chez les patients recevant le vorinostat (400 mg, une fois par jour) conjointement à la chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel), comparativement aux patients recevant la chimiothérapie seule. Au cours de cette étude, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire ont été rapportées chez 6,5 % (8/124) des patients traités au moyen du vorinostat et de la chimiothérapie, comparativement à 2,4 % (3/124) chez ceux ayant reçu la chimiothérapie et le placebo.

Les médecins doivent surveiller attentivement les signes et symptômes de ces réactions, en particulier chez les patients qui ont des antécédents de thromboembolie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables graves).

Allongement de l'intervalle QT/QTc

ZOLINZA[®] est associé à un allongement de l'intervalle QT/QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). On soupçonne que bon nombre de médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc augmentent le risque de torsade de pointes.

La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. De façon générale, le risque de torsade de pointes augmente avec le degré d'allongement de l'intervalle QT/QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester chez un patient par les symptômes suivants : étourdissements, palpitations, syncope ou convulsions. Avec le temps, elle peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort subite d'origine cardiaque.

On doit user de prudence lorsqu'on administre ZOLINZA[®] à des patients chez qui on soupçonne de présenter un risque accru de torsade de pointes pendant un traitement avec un médicament reconnu pour entraîner un allongement de l'intervalle QT/QTc. Les facteurs de risque de la torsade de pointes observés dans la population générale sont, entre autres : sexe féminin; âge égal ou supérieur à 65 ans; allongement de l'intervalle QT/QTc de base; présence de variantes génétiques agissant sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, en particulier le syndrome du QT long congénital; antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus myocardique, insuffisance cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction); antécédents d'arythmie (en particulier, arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire, ou rétablissement récent du rythme cardiaque après une fibrillation auriculaire); déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie); bradycardie (< 50 battements par minute); événements neurologiques aigus (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); déficits nutritionnels (p. ex., troubles de l'alimentation, diètes extrêmes); diabète; et neuropathie autonome.

Les médecins qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc devraient informer leurs patients au sujet de la nature et des conséquences des changements électrocardiographiques, des maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicament-médicament démontrées et prévues, des symptômes de l'arythmie, des stratégies de gestion du risque et des autres renseignements pertinents sur l'utilisation du médicament.

Fréquence cardiaque

ZOLINZA[®] a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque). Une augmentation de la fréquence cardiaque peut entraîner une aggravation des troubles cardiaques chez les patients qui présentent des antécédents de cardiopathie ischémique ou de tachyarythmie. On doit faire preuve de prudence chez cette population de patients.

Interactions médicamenteuses

Autres inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC)

Des cas sévères de thrombopénie et de saignement gastro-intestinal ont été signalés lors de l'administration concomitante de ZOLINZA[®] et d'autres inhibiteurs d'HDAC (p. ex., acide valproïque). L'administration conjointe de ZOLINZA[®] et d'autres inhibiteurs d'HDAC n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Anticoagulants coumariniques

Les médecins doivent surveiller attentivement le temps de prothrombine et le RIN chez les patients recevant ZOLINZA[®] conjointement avec un anticoagulant coumarinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

Une hyperglycémie a fréquemment été rapportée chez les patients recevant ZOLINZA[®] (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Analyses de laboratoire). La glycémie doit être surveillée, en particulier chez les patients diabétiques ou potentiellement diabétiques. Des modifications au régime alimentaire ou au traitement hypoglycémiant peuvent s'avérer nécessaires. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement avec ZOLINZA[®] peuvent être envisagées chez les patients qui présentent une hyperglycémie grave.

Appareil gastro-intestinal

Des cas fréquents de troubles gastro-intestinaux, notamment de nausées, de vomissements et de diarrhée, ont été rapportés chez les patients traités avec ZOLINZA[®] (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans de tels cas, l'administration d'un antiémétique et d'un antidiarrhéique peut s'avérer nécessaire. Les femmes peuvent être plus sujettes aux nausées, à la diarrhée et à la dysgueusie que les hommes.

Déshydratation

Dans les études cliniques, la déshydratation a été rapportée fréquemment comme un effet indésirable grave relié au médicament. Une rééquilibration hydro-électrolytique doit être instaurée afin de prévenir la déshydratation (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On doit demander aux patients de boire au moins 2 L de liquides par jour afin d'assurer une hydratation adéquate. Une diarrhée, des nausées et des vomissements préexistants doivent être maîtrisés de façon adéquate avant d'amorcer un traitement au moyen de ZOLINZA[®].

Fonction hématologique

Le traitement avec ZOLINZA[®] est associé à une thrombopénie et à une anémie reliées à la dose. En présence d'une réduction importante de la numération plaquettaire ou du taux d'hémoglobine (nombre de plaquettes < 25 x 10³/mm³ ou taux d'hémoglobine < 6,5g/dL) pendant le traitement avec ZOLINZA[®], la dose doit être modifiée ou le traitement interrompu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

ZOLINZA[®] a été évalué chez un nombre limité de patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, ZOLINZA[®] n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale, 1,5 à 3 fois la limite supérieure normale). ZOLINZA[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale, > 3 fois la limite supérieure normale) (voir CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

ZOLINZA[®] n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Bien qu'une quantité négligeable de vorinostat ait été éliminée par les reins, plus de 50 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de deux principaux métabolites (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être traités avec prudence.

Femmes enceintes

Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée n'a été réalisée avec ZOLINZA[®] chez des femmes enceintes. Chez des rats et des lapins ayant reçu des doses de vorinostat pouvant atteindre 50 et 150 mg/kg/jour, respectivement (inférieures à l'exposition chez l'humain selon l'ASC₀₋₂₄), les effets suivants reliés au médicament ont été observés sur le développement des fœtus aux doses maximales évaluées : diminution du poids moyen des fœtus vivants, nombre limité de sites d'ossification incomplète et nombre limité de modifications squelettiques. Une incidence accrue de malformations de la vésicule biliaire a été observée chez les lapins. La dose sans effet était de 15 mg/kg/jour et de 20 mg/kg/jour chez les rats et les lapins, respectivement (voir TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction).

On doit aviser les femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant le traitement avec ZOLINZA[®]. Si une patiente reçoit ZOLINZA[®] pendant la grossesse, ou si elle devient enceinte pendant le traitement, elle doit être informée du risque encouru par le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si le vorinostat est excrété dans le lait maternel. Cependant, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du risque potentiel de réactions défavorables graves relié à ZOLINZA[®] chez le nourrisson allaité, on doit conseiller les patientes de ne pas allaiter pendant le traitement avec ZOLINZA[®].

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ZOLINZA[®] n'ont pas été évaluées chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans les études cliniques, l'innocuité de ZOLINZA[®] était comparable chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et chez les patients plus jeunes (< 65 ans). Aucun réglage de la posologie n'est requis chez les personnes âgées.

Surveillance et analyses de laboratoire

Une surveillance attentive de la numération globulaire et des analyses biochimiques, y compris un dosage des électrolytes, du glucose et de la créatinine sérique, doit être effectuée toutes les deux semaines au cours des deux premiers mois de traitement, puis à chaque mois par la suite. La surveillance des électrolytes doit comprendre une évaluation de la kaliémie, de la magnésémie et de la calcémie. Un électrocardiogramme doit également être réalisé au début du traitement, puis sur une base périodique pendant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT/QTc).

ZOLINZA[®] doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent un syndrome du QT long congénital ou qui reçoivent un antiarythmique ou d'autres médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être maîtrisées avant d'administrer ZOLINZA[®] et, chez les patients symptomatiques (p. ex., les patients qui souffrent de nausées, de vomissements, de diarrhée, d'un déséquilibre liquidien ou de symptômes cardiaques), on doit également envisager de surveiller la kaliémie et la magnésémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de ZOLINZA[®] a été évaluée chez 107 patients atteints d'un LCCT dans le cadre de deux études cliniques comportant chacune un seul groupe de traitement dans lesquelles 86 patients ont reçu 400 mg une fois par jour.

Les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquents rapportés chez les patients recevant 400 mg de vorinostat une fois par jour peuvent être classés en quatre groupes de symptômes : symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, anorexie, perte de poids, vomissements, constipation et diminution de l'appétit), symptômes généraux (fatigue et frissons), anomalies hématologiques (thrombopénie et anémie) et troubles du goût (dysgueusie et sécheresse buccale).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Effets indésirables fréquents rapportés dans les études cliniques (≥ 5 %)

Le tableau 1 présente un sommaire des effets indésirables spécifiques reliés au médicament selon leur fréquence et leur grade d'après l'échelle NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0) observés chez les patients atteints d'un LCCT ayant reçu le vorinostat à raison d'une dose de 400 mg une fois par jour.

Tableau 1 – Effets indésirables cliniques et anomalies dans les résultats des analyses de laboratoires reliés au médicament observés chez les patients atteints d'un LCCT (fréquence ≥ 5)

Effets indésirables	ZOLINZA [®] 400 mg une fois par jour (n = 86)			
	Tout grade		Grades 3-5*	
	n	%	n	%
Fatigue	39	(45,3)	2	(2,3)
Diarrhée	40	(46,5)	0	(0,0)
Nausées	33	(38,4)	3	(3,5)
Dysgueusie	20	(23,3)	0	(0,0)
Thrombopénie	22	(25,6)	5	(5,8)
Anorexie	20	(23,3)	2	(2,3)
Perte de poids	17	(19,8)	1	(1,2)
Sécheresse buccale	14	(16,3)	0	(0,0)
Vomissements	10	(11,6)	0	(0,0)
Augmentation de la créatinine sérique	11	(12,8)	0	(0,0)
Alopécie	14	(16,3)	0	(0,0)
Diminution de l'appétit	10	(11,6)	1	(1,2)
Spasmes musculaires	14	(16,3)	2	(2,3)
Anémie	11	(12,8)	2	(2,3)
Constipation	9	(10,5)	0	(0,0)
Frissons	9	(10,5)	1	(1,2)
Étourdissements	6	(7,0)	1	(1,2)
Douleur abdominale	7	(8,1)	1	(1,2)
Protéinurie	7	(8,1)	0	(0,0)
Dyspnée	6	(7,0)	0	(0,0)
Céphalées	5	(5,8)	0	(0,0)

* Aucun de ces effets indésirables n'était de grade 5.

Effets indésirables graves reliés au médicament

Dans les deux études cliniques, les effets indésirables graves reliés au médicament les plus souvent rapportés chez les 86 patients atteints d'un LCCT ayant reçu ZOLINZA[®] à raison de 400 mg une fois par jour étaient les suivants : embolie pulmonaire (4,7 %; 4/86) et anémie (2,3 %; 2/86). Des cas isolés de thrombopénie, de décès (d'origine inconnue), d'accident vasculaire ischémique cérébral, de thrombose veineuse profonde, d'hémorragie gastro-intestinale, de bactériémie à streptocoque, de déshydratation et de syncope ont également été observés.

Dans l'étude de base, trois cas (4,1 %; 3/74) de carcinome spinocellulaire, considérés comme non reliés au médicament par l'investigateur, ont été rapportés comme des effets indésirables cliniques graves.

Réglage de la posologie et abandons

En raison d'effets indésirables, une modification de la dose s'est avérée nécessaire chez 10,5 % (9/86) des patients atteints d'un LCCT traités au moyen de ZOLINZA[®] à raison de 400 mg une fois par jour. Parmi ces effets indésirables, on comptait les réactions suivantes : augmentation de la créatinine sérique, diminution de l'appétit, hypokaliémie, leucopénie, nausées, neutropénie, thrombopénie et vomissements. Le délai médian avant l'apparition du premier effet indésirable nécessitant une réduction de la dose était de 42 jours (plage, 17 à 263 jours).

Parmi les patients atteints d'un LCCT qui ont reçu une dose monoquotidienne de 400 mg de ZOLINZA[®], 10,5 % (9/86) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables reliés

au médicament. Parmi ces effets indésirables, on comptait les réactions suivantes : anémie, œdème angioneurotique, asthénie, douleur thoracique, décès, thrombose veineuse profonde, accident vasculaire ischémique cérébral, léthargie, embolie pulmonaire et éruptions cutanées.

Déshydratation

Après le signalement de la déshydratation comme un effet indésirable grave relié au médicament dans les études cliniques, on a demandé aux patients de boire au moins 2 L de liquides par jour afin d'assurer une hydratation adéquate. Cette précaution a entraîné une diminution de la fréquence des cas de déshydratation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil gastro-intestinal et Surveillance et analyses de laboratoire).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Des anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques ont été rapportées chez 86 patients qui recevaient une dose de 400 mg de vorinostat et chez un sujet recevant une dose de 350 mg.

Les épreuves d'innocuité ont révélé une augmentation du glucose sérique chez 69 % (60/87) des patients atteints d'un LCCT; parmi lesquels cinq seulement présentaient une réaction de grade 3. Parmi les effets indésirables reliés au médicament qui ont été observés, on a rapporté une hyperglycémie chez 4,7 % (4/86) des patients atteints d'un LCCT recevant ZOLINZA[®] à raison de 400 mg une fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Parmi les patients atteints d'un LCCT, 47,1 % (41/87) présentaient une augmentation de la créatinine sérique légère et passagère.

Parmi les anomalies biochimiques observées, on a rapporté une protéinurie chez 51,4 % (38/74) des patients évalués. La portée clinique de cette observation n'est pas connue.

Effets indésirables chez les patients sans LCCT

En plus des 107 patients atteints d'un LCCT, 312 patients atteints d'autres types de cancer ont reçu ZOLINZA[®] en monothérapie ou en association avec d'autres antinéoplasiques. De façon générale, les effets indésirables reliés au médicament rapportés chez ces patients étaient comparables à ceux observés chez les patients atteints d'un LCCT. Cependant, la fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les patients atteints d'autres types de cancer. Certains effets indésirables graves reliés au médicament qui ont été rapportés chez ces patients n'ont pas été observés chez les sujets atteints d'un LCCT, notamment des cas isolés de vision brouillée, de surdité, de dysphagie, d'asthénie, de douleur abdominale, de diverticulite, d'hyponatrémie, de cancer du poumon non à petites cellules, d'hémorrhagie tumorale, de syndrome de Guillain-Barré, d'insuffisance rénale, de rétention urinaire, de toux, d'hémoptysie, d'hypertension et de vascularite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude clinique n'a été réalisée afin d'évaluer les interactions médicament-médicament avec ZOLINZA[®]. Dans les modèles animaux et les modèles humains *in vitro*, la glucuronidation et l'hydrolyse, suivies d'une β -oxydation, constituaient les principales voies du métabolisme du vorinostat. Par conséquent, il est possible que le vorinostat interagisse avec les médicaments métabolisés par les mêmes voies.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Vorinostat avec	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
les anticoagulants coumariniques	ÉC	Une augmentation du temps de prothrombine (TP) et du Rapport international normalisé (RIN) a été observée, quoique rarement, chez les patients recevant ZOLINZA [®] conjointement avec un anticoagulant coumarinique.	Les médecins doivent surveiller attentivement le TP et le RIN chez les patients recevant ZOLINZA [®] conjointement avec un anticoagulant coumarinique.
les autres inhibiteurs d'HDAC	ÉC	Des cas graves (grade 4) de thrombopénie accompagnée de saignement gastro-intestinal et d'anémie ont été rapportés chez les patients recevant ZOLINZA [®] conjointement avec l'acide valproïque.	ZOLINZA [®] ne doit pas être administré conjointement avec d'autres inhibiteurs d'HDAC (p. ex., acide valproïque) puisque les effets indésirables propres à la classe peuvent s'additionner.
les autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc*	T	L'administration conjointe de ZOLINZA [®] et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc peut potentialiser l'effet sur l'intervalle QTc.	L'administration conjointe de ZOLINZA [®] et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc doit être évitée, dans la mesure du possible.
les médicaments affectant les taux des électrolytes**	T	Un déséquilibre électrolytique, telle une hypokaliémie, accroît le risque d'allongement de l'intervalle QTc.	L'administration conjointe de ZOLINZA [®] et de médicaments affectant les taux des électrolytes est déconseillée.

Légende : C = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

*Pour de plus amples renseignements, voir Autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc.

** Pour de plus amples renseignements, voir Médicaments affectant les taux des électrolytes.

Autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc : L'administration conjointe de ZOLINZA[®] et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc doit être évitée, dans la mesure du possible. La liste ci-dessous, bien que non complète, présente certains des médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc ou à une torsade de pointes. Les classes chimiques/pharmacologiques sont également indiquées si certains, et pas nécessairement l'ensemble, des médicaments de cette classe ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc ou à une torsade de pointes :

antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide); antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide); antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone); anthracyclines, y compris dans le cadre d'un traitement antérieur (p. ex., doxorubicine, épirubicine); inhibiteurs de la tyrosine-kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine); antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine); pentamidine; antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ (p. ex., dolasétron, ondansétron); tacrolimus; β₂-agonistes (p. ex., salbutamol, formotérol).

Médicaments affectant les taux des électrolytes : Parmi les médicaments pouvant affecter les taux d'électrolytes, on compte entre autres les diurétiques de l'anse, thiazidiques ou connexes, les laxatifs ou les lavements, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à forte dose.

Interactions médicament-aliment

L'administration d'une dose unique de 400 mg de vorinostat avec un repas riche en matières grasses a été associée à une augmentation de 38 % de l'exposition au vorinostat dans la circulation générale et à une légère diminution de la vitesse d'absorption (T_{max} médian retardé de 2,5 heures). La demi-vie moyenne apparente et la C_{max} étaient comparables, que le médicament soit administré avec ou sans aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur le style de vie

Des étourdissements et une syncope ont été rapportés chez les patients recevant ZOLINZA[®]. Ces effets indésirables peuvent affecter la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients doivent boire au moins 2 litres de liquides par jour afin de prévenir la déshydratation.
- ZOLINZA[®] n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

Dose recommandée et réglage de la posologie

La posologie recommandée est de 400 mg par voie orale une fois par jour avec des aliments.

En présence d'une toxicité de grades 3 et 4 reliée au médicament, le traitement au moyen de ZOLINZA[®] doit être interrompu jusqu'à ce que la toxicité ait diminué jusqu'à un grade 1 ou inférieur, sauf dans des cas d'anémie ou de thrombopénie de grade 3. Après la disparition des effets toxiques reliés à la dose, il est possible de réduire les doses subséquentes à 300 mg une fois par jour, par voie orale, avec des aliments. Si nécessaire, la dose peut être encore réduite à 300 mg une fois par jour, par voie orale, avec des aliments, pendant cinq jours consécutifs par semaine.

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps qu'aucun signe n'évoque la présence d'une maladie évolutive ou d'une toxicité inacceptable.

Insuffisance hépatique

ZOLINZA[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale ≥ 3 fois la limite supérieure normale, voir CONTRE-INDICATIONS) et n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale 1,5 à 3 fois plus élevée que la limite supérieure normale, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

ZOLINZA[®] n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être traités avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières).

Personnes âgées

Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de son oubli. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, il ne doit prendre que la dose suivante et revenir à l'horaire régulier. Il ne faut pas prendre une double dose de ZOLINZA[®].

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage avec ZOLINZA[®].

Dans les études cliniques, l'administration de doses de ZOLINZA[®] supérieures à 400 mg une fois par jour a été associée à une fréquence accrue de thrombopénie, d'anémie, de fatigue et d'événements thromboemboliques de nature plus sévère.

Il est possible que les effets pharmacologiques persistent après que la substance active (vorinostat) n'est plus présente dans le sang. On ignore si le vorinostat est dialysable.

En cas de surdosage, il convient de prendre les mesures de soutien habituelles : p. ex. retrait du produit non absorbé du tube digestif, surveillance clinique et traitement des symptômes, s'il y a lieu.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ZOLINZA[®] est un inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC). Les HDAC catalysent le retrait de groupements acétyle des résidus lysine des protéines, y compris des histones et des facteurs de transcription.

Le vorinostat est un puissant inhibiteur des histones désacétylases HDAC1, HDAC2, HDAC3 (classe I) et HDAC6 (classe II) (CI₅₀ < 86 nM). Ces enzymes catalysent le retrait de groupements acétyle des résidus lysine des protéines, y compris des histones. L'effet antinéoplasique du vorinostat est attribuable à l'inhibition de l'activité des HDAC et à l'accumulation subséquente de protéines acétylées, y compris d'histones. L'acétylation des histones active la transcription des gènes, y compris des gènes suppresseurs de tumeur, dont l'expression stimule la différenciation, l'apoptose cellulaire ou inhibe la croissance tumorale.

Le vorinostat provoque l'apoptose et inhibe la croissance cellulaire d'une vaste gamme de cellules transformées en culture. Dans des cellules originaires d'un carcinome humain du côlon, l'administration du vorinostat, à des concentrations provoquant l'accumulation d'histones acétylées, a inhibé la prolifération des cellules. *In vivo*, le vorinostat a exercé un effet antinéoplasique dans des modèles de tumeur chez le rat, y compris des modèles de xénogreffes de carcinomes humains de la prostate, du sein et du côlon. De façon générale, le vorinostat n'a pas entraîné de régression de la tumeur, mais plutôt un ralentissement de la croissance tumorale.

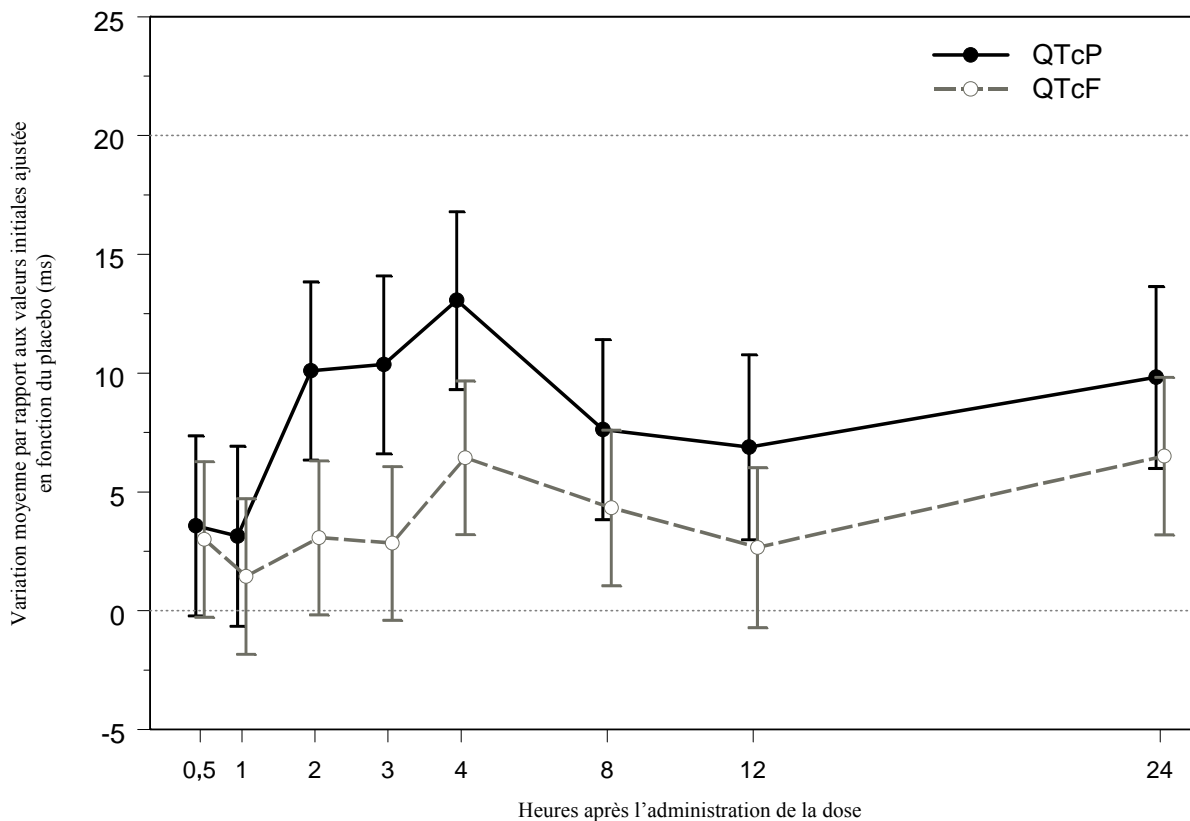
Électrophysiologie cardiaque

Les effets de ZOLINZA[®] sur l'électrophysiologie cardiaque ont été évalués dans le cadre d'une étude avec permutation en deux étapes et contrôlée par placebo réalisée chez des patients présentant une récurrence de cancer ou atteints d'un cancer réfractaire (n = 24, 12 hommes/12 femmes). Les patients ont été répartis au hasard afin de recevoir une dose unique de 800 mg de ZOLINZA[®] ou un placebo. Les données de l'intervalle QT ont été corrigées pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia (facteur de correction QTcF de 0,33) et d'un facteur de correction propre à la population de l'étude (facteur de correction QTcP de 0,49). On a observé un allongement maximal de l'intervalle QTcP de 13,06 ms (IC à 90 % : 9,32-16,81 ms) 4 heures après l'administration de la dose, et de l'intervalle QTcF de 6,51 ms (IC à 90 % : 3,19-9,82 ms) 24 heures après l'administration de la dose.

Le degré d'allongement de l'intervalle QTc observé dans une étude clinique dépend des modalités de l'étude, notamment de la population de patients, de la dose, de la durée du traitement, du matériel utilisé et des méthodes employées pour lire les ECG et analyser les données relatives à l'intervalle QTc. Par conséquent, les données provenant de différentes études cliniques ne peuvent pas faire l'objet d'une comparaison directe visant à déterminer l'importance de l'effet du médicament à l'étude sur l'intervalle QTc.

On a observé une augmentation de la fréquence cardiaque chez les patients recevant 800 mg de ZOLINZA[®] 2 à 12 heures après la prise du médicament; l'augmentation moyenne maximale était de 8,32 bpm (IC à 90 % : 5,02-11,63 bpm) trois heures après la prise de la dose (voir la figure 2).

Figure 1 – Moyennes ajustées en fonction du placebo et intervalles de confiance à 90 % pour la variation de l'intervalle QTc (ms), par rapport aux valeurs initiales, après l'administration d'une dose unique de 800 mg de vorinostat chez des hommes et des femmes atteints d'un cancer à un stade avancé (n = 24)



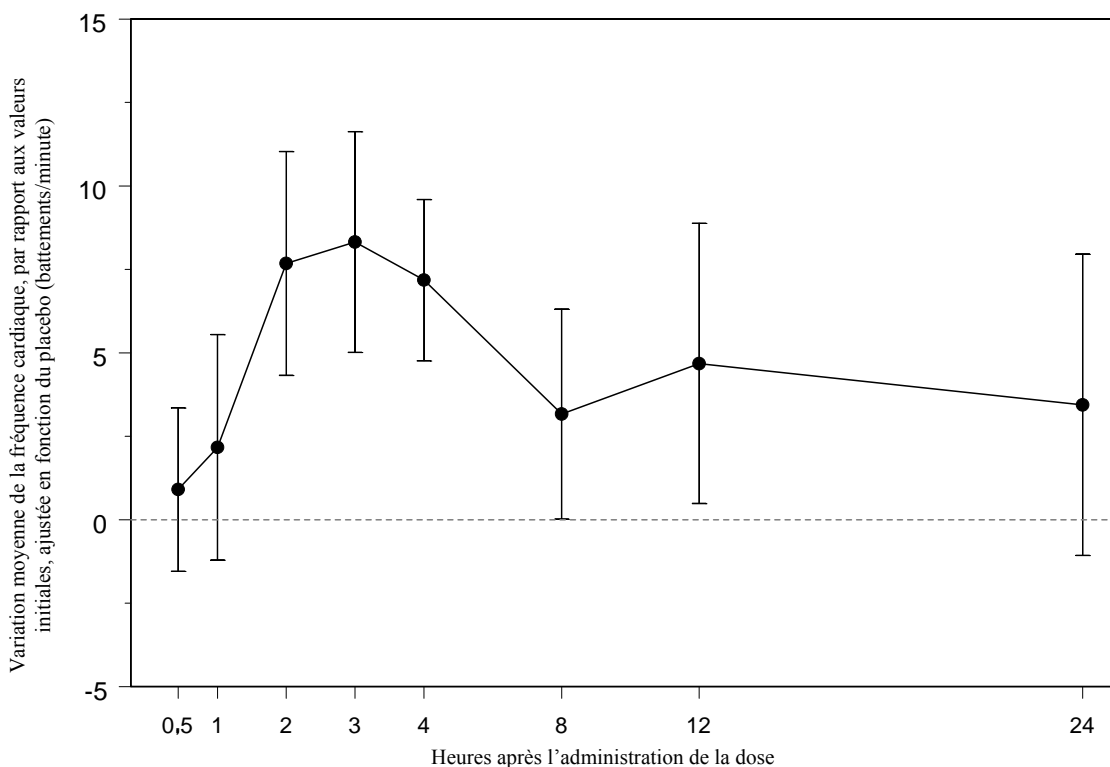
Valeurs de l'intervalle QTcP corrigées pour la fréquence cardiaque à l'aide d'un facteur de correction propre à la population de l'étude ($QTc = QT/RR^{0,49}$).

QTcP vs pente RR : -0,005, IC à 95 % : -0,022-0,012.

Valeurs de l'intervalle QTcF corrigées pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia ($QTc = QT/RR^{0,33}$).

QTcF vs pente RR : 0,074, IC à 95 % : 0,057-0,091.

Figure 2 – Moyennes ajustées en fonction du placebo et intervalles de confiance à 90 % pour la variation de la fréquence cardiaque (battements/minute), par rapport aux valeurs initiales, après l’administration d’une dose unique de 800 mg de vorinostat chez des hommes et des femmes atteints d’un cancer à un stade avancé (n = 24)



Pharmacocinétique

Le tableau 3 présente les paramètres pharmacocinétiques du vorinostat à la suite de l’administration de doses uniques et multiples de 400 mg chez des patients cancéreux.

Tableau 3 – Statistiques sommaires des paramètres pharmacocinétiques du vorinostat à la suite de l'administration de doses uniques et multiples à 400 mg par jour chez des hommes et des femmes atteints d'un cancer

Dose / Régime alimentaire	C_{max} μM (Moyenne géométrique [IC à 95%])	ASC $\mu M \cdot h^*$ (Moyenne géométrique [IC à 95%])	T_{max} h (Médiane [plage])	$t_{1/2}$ h (Moyenne harmonique [écart type, méthode Jackknife])	f_e^{**} (Moyenne arithmétique)
Dose unique de 400 mg à jeun (n = 23)	1,12 [0,94-1,33]	3,87 [3,31-4,52]	1,5 [0,5-10]	1,74 [0,78]	0,0021
Dose unique de 400 mg avec des aliments (n = 20)	1,02 [0,85-1,23]	5,33 [4,53-6,28]	4,0 [2,0-10]	1,44 [0,65]	0,0030
Doses multiples de 400 mg avec des aliments (n = 14) 22 jours, une fois par jour	1,13 [0,91-1,41]	6,46 [5,42-7,69]	4,21 [0,5-14]	1,34 [0,58]	0,0037

* ASC_{0-inf} rapportée pour les doses uniques ; ASC_{0-24h} rapportée pour les doses multiples. $ASC_{0-inf} \sim ASC_{0-24h}$

|| Moyenne arithmétique (dose unique, à jeun : n = 22; dose unique avec des aliments : n = 21; doses multiples avec des aliments : n = 12).

** Fraction excrétée sous forme inchangée dans l'urine

Absorption : On a évalué la pharmacocinétique du vorinostat chez 23 patients atteints d'un cancer. À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 400 mg de vorinostat après un repas riche en matières grasses, l'aire moyenne sous la courbe (ASC), la concentration maximale sérique moyenne (C_{max}) et le délai médian avant l'obtention de la concentration maximale (T_{max}) étaient de 5,33 $\mu M \cdot h$, de 1,02 μM et de 4,00 heures, respectivement.

À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 400 mg de vorinostat à jeun, l'ASC moyenne, la C_{max} moyenne et le T_{max} médian étaient de 3,87 $\mu M \cdot h$, de 1,12 μM et de 1,50 heure, respectivement. L'administration orale du vorinostat avec un repas riche en matières grasses a entraîné une augmentation de 38 % de l'ASC moyenne et une légère diminution de la vitesse d'absorption (T_{max} retardé de 2,5 heures), comparativement à l'administration du médicament à jeun. L'administration orale de doses multiples de 400 mg de vorinostat avec des aliments a entraîné une augmentation additionnelle de 21 % de l'ASC moyenne. Les valeurs de la C_{max} et du T_{max} étaient comparables à celles obtenues à la suite de l'administration de doses uniques avec des aliments.

Distribution : La liaison du vorinostat aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 71 % à des concentrations variant entre 0,5 et 50 $\mu g/mL$.

Métabolisme : Le métabolisme du vorinostat s'effectue principalement par glucuronidation, formant le conjugué O-glucuronide, et par hydrolyse suivie d'une β -oxydation formant l'acide 4-anilino-4-oxobutanoïque. La mesure des concentrations sériques moyennes des deux métabolites et du vorinostat à l'état d'équilibre chez l'humain a montré que les concentrations des métabolites O-glucuronide et acide 4-anilino-4-oxobutanoïque sont environ 4 fois et 13 fois supérieures, respectivement, à celle du vorinostat. Les deux métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique.

Les résultats des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré une biotransformation négligeable par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP).

Excrétion : Le métabolisme est la principale voie d'élimination du vorinostat, moins de 1 % de la dose se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine. L'élimination urinaire moyenne à l'état d'équilibre des deux principaux métabolites inactifs sur le plan pharmacologique, soit le conjugué *O*-glucuronide et l'acide 4-anilino-4-oxobutanoïque, correspondait à $16 \pm 5,8$ % et à $36 \pm 8,6$ %, respectivement, de la dose de vorinostat. L'élimination urinaire totale de ces deux métabolites correspondait à environ $52 \pm 13,3$ % de la dose de vorinostat. La demi-vie moyenne d'élimination ($t_{1/2}$) était d'environ 2,0 heures pour le vorinostat et le conjugué *O*-glucuronide et de 11 heures pour l'acide 4-anilino-4-oxobutanoïque.

Interactions médicamenteuses et autres données sur la pharmacocinétique

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée en vue d'évaluer les interactions médicamenteuses avec le vorinostat. Dans les modèles animaux et les modèles humains *in vitro*, la glucuronidation et l'hydrolyse, suivies d'une β -oxydation, constituaient les principales voies du métabolisme du vorinostat. Par conséquent, il est possible que le vorinostat interagisse avec les médicaments métabolisés par les mêmes voies.

Le vorinostat n'inhibe l'activité des enzymes microsomales hépatiques humaines du système CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4) contribuant au métabolisme des médicaments qu'à de fortes concentrations ($CI_{50} > 75 \mu\text{M}$). On a évalué l'activité des enzymes CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 à l'aide de cultures primaires d'hépatocytes humains. On a observé une diminution de l'activité des enzymes CYP2C9 et 3A4 à des concentrations de vorinostat supérieures ($\geq 10 \mu\text{M}$) aux concentrations pharmacologiquement adéquates. De façon générale, le vorinostat ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des autres médicaments. Comme il n'est pas éliminé par les voies du système CYP, il ne devrait pas causer d'interactions médicamenteuses lorsqu'il sera administré conjointement avec d'autres médicaments reconnus comme des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes CYP.

Les résultats des études *in vitro* démontrent que le vorinostat n'est pas un substrat de la glycoprotéine P humaine. En outre, il n'exerce aucun effet inhibiteur sur le transport de la vinblastine (un substrat marqueur de la glycoprotéine P) modulé par la glycoprotéine P à des concentrations allant jusqu'à $100 \mu\text{M}$. Par conséquent, il est peu probable que le vorinostat inhibe l'activité de la glycoprotéine P à la concentration sérique pharmacologiquement appropriée chez l'humain de $2 \mu\text{M}$ (C_{max}).

Populations et situations particulières

D'après une analyse exploratoire de données limitées, le sexe, la race et l'âge ne semblent pas exercer d'effets importants sur la pharmacocinétique du vorinostat.

Enfants : Le vorinostat n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Parmi les patients atteints d'un LCCT ($n = 107$) ayant participé aux études cliniques, 46 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 15 %, de 75 ans et plus. De façon générale, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées

et les sujets plus jeunes. D'autres comptes rendus cliniques n'ont pas signalé de différences dans la réponse au médicament entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au traitement.

Insuffisance hépatique : On a observé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale, 1,5 à 3 fois la limite supérieure normale) ou grave (bilirubine totale, ≥ 3 fois la limite supérieure normale) ayant reçu le vorinostat à des doses monoquotidiennes de 100 mg et de 200 mg, respectivement, une fréquence accrue d'effets indésirables et de réactions toxiques limitant la dose, comparativement aux patients sans dysfonction hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : Le vorinostat n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le vorinostat est principalement éliminé par transformation métabolique, moins de 1 % de la dose étant récupérée dans l'urine sous forme inchangée. Toutefois, environ 52 % de la dose administrée par voie orale est récupérée dans l'urine sous la forme des deux métabolites inactifs sur le plan pharmacologique.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le médicament à la température ambiante (15 °C - 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION

On doit éviter tout contact direct de la poudre des gélules ZOLINZA[®] avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact, rincez en profondeur. Les gélules ZOLINZA[®] ne doivent pas être ouvertes ou écrasées (voir TOXICOLOGIE).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque gélule ZOLINZA[®] pour administration orale renferme 100 mg de vorinostat.

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et croscarmellose sodique. Les excipients entrant dans la composition de l'enveloppe de la gélule sont la gélatine et le dioxyde de titane. L'enveloppe de la gélule peut contenir du laurylsulfate de sodium.

La gélule ZOLINZA[®] à 100 mg est en gélatine dure opaque avec un corps blanc portant l'inscription « 568 » et « 100 mg » dans une barre noire sur le pourtour. Flacon en polyéthylène de haute densité de 120 gélules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

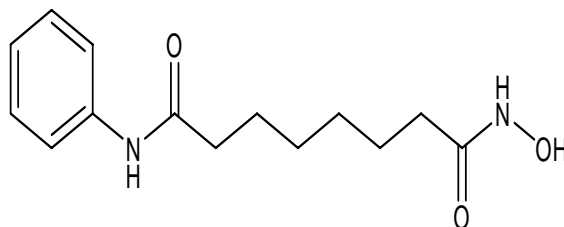
Dénomination commune : vorinostat

Nom chimique : *N*-hydroxy-*N'*-phényloctanediamide

Formule moléculaire : C₁₄H₂₀N₂O₃

Poids moléculaire : 264,32

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le vorinostat est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est très peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol, l'isopropanol et l'acétone, complètement soluble dans le méthane et insoluble dans le dichlorométhane.

ÉTUDES CLINIQUES

Protocole d'étude

Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase IIb menée au su auprès d'un seul groupe de traitement, 74 patients atteints d'un LCCT de tout stade ont reçu 400 mg de ZOLINZA[®] une fois par jour. Conformément au protocole, il était permis de modifier la dose (300 mg une fois par jour pendant 7 jours/semaine, 300 mg pendant 5 jours consécutifs/semaine) après la disparition des effets toxiques reliés à la dose. Le paramètre principal était le taux de réponse au traitement, mesuré à l'aide d'un outil modifié de pondération de la gravité (score mSWAT), chez les patients atteints d'un LCCT à un stade avancé (stade IIB et plus) présentant une maladie évolutive, persistante ou récurrente, pendant ou après au moins deux traitements systémiques. Les patients devaient avoir reçu du bexarotène au cours de l'un de ces traitements, sauf s'ils ne toléraient pas ce médicament ou s'ils n'étaient pas candidats pour un tel traitement.

L'étendue de l'atteinte cutanée a été évaluée quantitativement par les investigateurs à l'aide d'un score mSWAT. L'investigateur a mesuré le pourcentage de la surface corporelle totale atteinte pour chaque type de lésions, soit les taches, les plaques et les tumeurs, dans 12 régions du corps, en utilisant la paume de la main du patient comme « surface de référence ». Pour chaque type de lésion, le pourcentage de la surface corporelle totale atteinte a été multiplié par un facteur de pondération de la sévérité (1 = tache, 2 = plaque et 4 = tumeur), puis les résultats ont été additionnés pour déterminer le score mSWAT.

L'efficacité du traitement était déterminée par une réponse clinique complète (RCC), définie par l'absence de tout signe de maladie cutanée, ou par une réponse partielle (RP), définie par une réduction du score cutané mSWAT ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale. La réponse au traitement devait être maintenue pendant au moins quatre semaines pour être considérée comme une RCC ou une RP. Pour les patients atteints du syndrome de Sézary ayant présenté une RCC ou une RP, on a effectué une cytométrie en flux des cellules du sang périphérique afin de vérifier la population de lymphocytes T malins (CD4+CD26-). Cependant, la présence de lymphocytes T (CD4+CD26-) ou l'augmentation de leur nombre dans le sang périphérique n'ont pas prévalu contre la réponse cutanée complète ou partielle.

Les paramètres secondaires étaient, entre autres, le soulagement du prurit, la durée de la réponse au traitement, le délai avant la survenue d'une réponse objective et les profils d'innocuité et de tolérance du médicament. La durée de la réponse correspondait à l'intervalle entre le jour où les critères définissant une RCC ou une RP ont été satisfaits (en choisissant la première réponse observée) et le jour où l'augmentation du score mSWAT (évaluation de l'atteinte cutanée) a dépassé de 50 % la différence entre la valeur initiale et la valeur la plus basse.

Résultats de l'étude

Le tableau 4 présente les caractéristiques démographiques et cliniques des patients au début de l'étude.

Tableau 4 – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients au début de l'étude (tous les patients traités)

Caractéristiques	Vorinostat (N = 74)
Âge (ans)	
Moyenne (ÉT)	61,2 (11,3)
Médiane (plage)	60,0 (39,0 à 83,0)
Sexe, n (%)	
Hommes	38 (51,4 %)
Femmes	36 (48,6 %)
Stade du LCCT, n (%)	
IB	11 (14,9 %)
IIA	2 (2,7 %)
IIB	19 (25,7 %)
III	22 (29,7 %)
IVA	16 (21,6 %)
IVB	4 (5,4 %)
Race, n (%)	
Asiatique	1 (1,4 %)
Noire	11 (14,9 %)
Autre	1 (1,4 %)
Blanche	61 (82,4 %)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial de LCCT (années)	
Médiane (plage)	2,6 (0,0 à 27,3)
Caractéristiques cliniques	
Présence de ganglions lymphatiques anormaux à l'examen clinique, n (%)	34 (45,9 %)
Présence d'une atteinte ganglionnaire histologique, n (%)	19 (25,7 %)
Présence d'une tumeur cutanée, n (%)	22 (29,7 %)
Présence du syndrome de Sézary, n (%)	30 (40,5 %)
Nombre de traitements systémiques antérieurs, médiane (plage)	3,0 (1,0 à 12,0)
Surface corporelle atteinte (%), médiane (plage)	
Tache	15,6 (0,0 à 100,0)
Plaqué	5,9 (0,0 à 98,0)
Tumeur	0,0 (0,0 à 91,5)

Les taux globaux de réponse objective au traitement chez tous les patients et chez les sujets présentant un LCCT de stade IIB et plus élevé, traités au moyen de ZOLINZA[®], étaient de 29,7 % (22/74, voir le tableau 5) et de 29,5 % (18/61), respectivement. Un patient atteint d'une tumeur T3 avec une atteinte cutanée limitée (1,65 % de la surface corporelle totale) a présenté une RCC. Les délais médians avant d'obtenir une réponse objective chez l'ensemble des sujets et chez les patients atteints d'un LCCT de stade IIB et plus élevé étaient de 55 et de 56 jours (plage : 28 à 171 jours), respectivement. En règle générale, le délai médian avant d'observer une réponse était inférieur à deux mois; cependant, dans de rares cas, six mois se sont écoulés avant d'obtenir une réponse objective à ZOLINZA[®].

La durée médiane du traitement au moyen de ZOLINZA[®] dans cette étude a été de 119 jours (plage : 2 à 365 jours). La durée médiane de la réponse au traitement chez les 18 sujets de l'étude atteints d'un LCCT de stade IIB, ou plus élevé, n'a pas été atteinte pendant l'étude (voir la figure 3).

Tableau 5 – Nombre de patients traités avec ZOLINZA[®] ayant présenté une réponse objective à l'égard des manifestations cutanées (tous les patients atteints d'un LCCT)

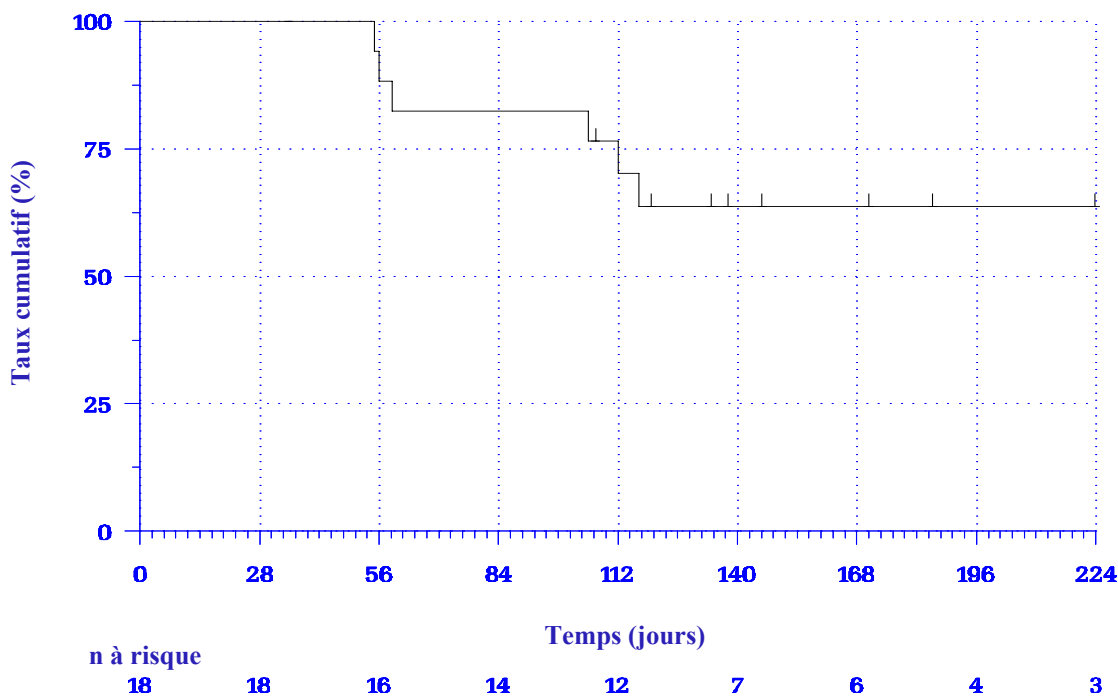
Population	N	Patients traités avec ZOLINZA [®] ayant présenté une réponse objective		
		n (%)	(IC à 95 %)	Délai avant la réponse objective [†] (jours) Médiane (plage)
Tous les cas	74	22 (29,7 %)	(19,7 à 41,5)	55 (28 à 171)
Stade IIB ou plus [‡]	61	18 (29,5 %)	(18,5 à 42,6)	56 (28 à 171)
Syndrome de Sézary	30	10 (33,3 %)	(17,3 à 52,8)	56 (28 à 171)
Tumeur T3	22	5 (22,7 %)	(7,8 à 45,4)	31 (29 à 87)

[†] Réponse objective : Réponse clinique complète ou réponse partielle à l'égard des manifestations cutanées

[‡] Stades IIB, III, IVA et IVB

IC = Intervalle de confiance

Figure 3 – Durée de la réponse – Courbe de Kaplan-Meier observée pendant le traitement avec le vorinostat chez les patients qui ont présenté une réponse objective (patients atteints d'un cancer de stade IIB et plus élevé)



L'utilisation d'un antipruritique et de tout autre médicament en vue de soulager le prurit était permise au cours de l'étude. Parmi tous les patients atteints de LCCT traités avec ZOLINZA[®] qui présentaient un prurit d'une intensité ≥ 3 sur une échelle de 10 points au début de l'étude, on a observé une atténuation des démangeaisons, définie par une diminution d'au moins trois points,

chez 32,3 % (21/65) et une disparition du prurit chez 9,2 % (6/65) des sujets. De même, chez les patients atteints d'un LCCT de stade IIB et plus élevé, 30,2 % (16/53) ont présenté une atténuation et 11,3 % (6/53), une guérison complète du prurit. Ce soulagement a été maintenu pendant au moins quatre semaines, sans que l'on doive augmenter la médication contre le prurit.

Parmi 23 patients atteints d'un LCCT chez qui on a observé un soulagement des symptômes du prurit, dix ont aussi présenté une réponse objective au traitement avec ZOLINZA[®] alors que 13 sujets n'ont pas obtenu de réponse objective.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Après l'administration orale d'une dose unique de 400 mg de vorinostat avec un repas riche en matières grasses, l'aire moyenne sous la courbe (ASC), la concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) et le délai médian avant l'obtention de la concentration maximale (T_{max}) étaient de 5,33 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, de 1,02 μM et de 4,00 heures environ, respectivement. L'administration orale du vorinostat avec un repas riche en matières grasses a entraîné une augmentation de 38 % de l'ASC moyenne et une légère diminution de la vitesse d'absorption (T_{max} retardé de 2,5 heures), comparativement à l'administration du médicament à jeun. L'administration orale de doses multiples de 400 mg de vorinostat avec des aliments a entraîné une ASC et une C_{max} moyennes ainsi qu'un T_{max} médian de 6,46 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, de 1,13 μM et de 4,21 heures, respectivement.

La liaison du vorinostat aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 71 % à des concentrations variant entre 0,5 et 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Le vorinostat a traversé rapidement la barrière placentaire chez les rats et les lapins et a atteint un état d'équilibre transplacentaire dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose.

Le métabolisme du vorinostat s'effectue principalement par glucuronidation, formant le conjugué *O*-glucuronide, et par hydrolyse suivie d'une β -oxydation, formant l'acide 4-anilino-4-oxobutanoïque. La mesure des concentrations sériques moyennes des deux métabolites et du vorinostat à l'état d'équilibre chez l'humain a montré que les concentrations des métabolites *O*-glucuronide et acide 4-anilino-4-oxobutanoïque sont environ 4 fois et 13 fois supérieures, respectivement, à celle du vorinostat. Les deux métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique.

Le métabolisme est la principale voie d'élimination du vorinostat. Moins de 1 % de la dose administrée se retrouve sous forme inchangée dans l'urine, ce qui indique que l'excrétion rénale n'entre pas en jeu dans l'élimination du vorinostat. L'élimination urinaire moyenne des deux principaux métabolites inactifs sur le plan pharmacologique, le *O*-glucuronide et l'acide 4-anilino-4-oxobutanoïque, était de $16\pm 5,8$ % et de $36\pm 8,6$ % de la dose de vorinostat, respectivement. L'élimination urinaire totale de ces deux métabolites correspondait à environ $52\pm 13,3$ % de la dose de vorinostat. La demi-vie moyenne d'élimination ($t_{1/2}$) était d'environ 2,0 heures pour le vorinostat et le métabolite *O*-glucuronide et de 11 heures pour l'acide 4-anilino-4-oxobutanoïque.

D'après une analyse exploratoire de données limitées, le sexe, la race et l'âge ne semblent pas exercer d'effets importants sur la pharmacocinétique du vorinostat. Le vorinostat n'a pas été évalué chez les sujets de moins de 18 ans et les patients présentant une insuffisance rénale.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Aucun décès n'a été observé chez les souris et les rats après l'administration par voie orale d'une dose unique de vorinostat de 2 000 mg/kg (seule dose évaluée), ce qui équivaut à 6 000 mg/m² chez la souris et à 12 000 mg/m² chez le rat, et à plus de 24 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain, calculée en mg/m².

Des études sur une dose unique administrée par voie intraveineuse (IV) ont aussi été effectuées chez la souris, le rat et le chien. Aucun décès n'a été observé chez les rats à des doses équivalant à la dose quotidienne recommandée chez l'humain, calculée en mg/m². Chez la souris, la DL₁₀ a été estimée à 1 534 mg/kg (4 626 mg/m²) alors que chez le chien, la dose létale était > 200 mg/kg (4 000 mg/m²) après une perfusion continue d'une durée de 4 heures et < 72 mg/kg (1 440 mg/m²) après une perfusion continue de 120 heures. Toutes ces doses sont supérieures à la dose quotidienne recommandée chez l'humain, calculée en mg/m².

Toxicité chronique

Une série d'études ont été effectuées en vue d'évaluer la toxicité potentielle de doses répétées administrées par voie orale sur une période pouvant atteindre 26 semaines. Ces études ont évalué les doses de 20, 50 et 150 mg/kg/jour chez les rats, et les doses de 20, 60 et 160 mg/kg/jour chez les chiens. Toutes les doses étaient inférieures à l'exposition au médicament chez l'humain selon l'ASC₀₋₂₄. Les principaux effets indésirables observés ont été les suivants : anorexie, diminution de la consommation d'aliments, perte de poids, réduction de l'activité, troubles hématologiques et gastro-intestinaux.

On n'a pas établi de façon précise la dose sans effet (< 20 mg/kg/jour) chez les rats. À partir de 20 mg/kg/jour, on a observé une réduction du nombre des plaquettes, des leucocytes et des lymphocytes. L'immunophénotypage a montré une réduction du nombre total des lymphocytes T, des cellules T_H et T_C et des lymphocytes B. L'examen microscopique a révélé une hyperplasie érythroïde et une hypoplasie myéloïde dans la moelle osseuse du fémur et du sternum. À partir de 50 mg/kg/jour, on a observé les effets suivants reliés à la dose : réductions de la consommation d'aliments, du gain de poids corporel, du taux de globulines sériques et augmentation du temps de prothrombine. Enfin, à la dose de 150 mg/kg/jour, on a noté une hémolyse extravasculaire, une augmentation du nombre absolu des réticulocytes et une déplétion du tissu lymphoïde (rate, thymus).

Dans une étude de 4 semaines chez le chien, la dose de 100 mg/kg/jour (dose élevée) a entraîné des effets indésirables cliniques graves, une diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments, une toxicité hématologique et des lésions gastro-intestinales. Les animaux ont été sacrifiés après 17 jours de traitement. La dose sans effet était de 40 mg/kg/jour (dose modérée). Dans l'étude de 26 semaines réalisée chez les chiens, on avait également observé des lésions gastro-intestinales sur toute la longueur du tube digestif à la dose de 160 mg/kg/jour (dose sans effet : 60 mg/kg/jour).

On a étudié le caractère réversible de la toxicité chez les rats et les chiens qui avaient reçu la dose élevée. La plupart des effets indésirables étaient réversibles. On a observé un rétablissement partiel du poids corporel (rats mâles) et de certains paramètres des cellules sanguines érythroïdes et myéloïdes (rats mâles). Chez les chiens, on a noté la guérison de toutes les lésions gastro-intestinales dans l'étude de 26 semaines, mais non dans celle de 4 semaines.

Carcinogénèse

Aucune étude sur la carcinogénèse n'a été effectuée avec le vorinostat.

Génotoxicité

Les pouvoirs mutagène et clastogène du vorinostat ont été évalués à l'aide des épreuves suivantes : rétomutation bactérienne *in vitro* (test d'Ames), recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaires de hamster chinois et des lymphocytes périphériques humains et recherche *in vivo* d'aberrations chromosomiques dans des cellules de la moelle osseuse de souris.

Dans l'épreuve de rétomutation bactérienne (test d'Ames), le vorinostat a donné un résultat faiblement positif pour *S. typhimurium* à la plus forte concentration évaluée.

Le vorinostat s'est révélé clastogène dans la recherche d'aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois (cellules transformées), mais non dans les lymphocytes normaux du sang périphérique humain (cellules non transformées). Les aberrations chromosomiques dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois ont été associées à une suppression de la croissance cellulaire, suggérant que l'apparition des aberrations chromosomiques pourrait être indirectement reliée à une altération de la synthèse de l'ADN.

Le test *in vivo* du micronoyau chez la souris a été effectué chez les souris mâles qui avaient reçu par voie orale une dose de vorinostat de 500, 1 000 et 2 000 mg/kg. Le vorinostat a donné des résultats faiblement positifs aux doses ≥ 500 mg/kg.

Études sur la reproduction

Ces études ont porté sur l'administration orale à des rates de doses de vorinostat de 15, 50 et 150 mg/kg/jour. On a observé une toxicité chez les rates à la dose de 150 mg/kg/jour. Par contre, on n'a pas observé d'effets reliés au vorinostat sur l'accouplement et sur les indices de fertilité ou de fécondité à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (inférieures à l'exposition au médicament chez l'humain selon l'ASC₀₋₂₄). On a noté une augmentation du nombre de corps jaunes à partir de la dose de 15 mg/kg par jour. Un nombre accru de résorptions fœtales et une augmentation dans le pourcentage de pertes embryonnaires pendant la période péri-implantatoire ont été observés à partir de la dose de 50 mg/kg/jour. On a aussi observé une augmentation dans le pourcentage de

pertes embryonnaires pendant la période post-implantatoire et un nombre réduit de fœtus vivants par portée à la dose de 150 mg/kg/jour. La dose sans effet sur la capacité de reproduction, définie d'après le nombre de corps jaunes, était < 15 mg/kg/jour (inférieure à l'exposition au médicament chez l'humain selon l'ASC₀₋₂₄).

Dans ces études, les rats mâles ont reçu par voie orale des doses de vorinostat de 20, 50 et 150 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet relié au vorinostat sur la capacité d'accouplement, la fertilité, la survie des embryons/fœtus, le nombre et la motilité des spermatozoïdes, le poids des testicules ou l'histomorphologie des testicules et des épидидymes. De plus, lorsque les rats mâles ayant reçu le vorinostat ont été accouplés avec des femelles non traitées, on n'a observé aucun effet sur la survie des embryons/fœtus à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (inférieures à l'exposition au médicament chez l'humain selon l'ASC₀₋₂₄).

Études sur le développement

Dans les études sur le développement, on a administré des doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour et de 20, 50 et 150 mg/kg/jour par voie orale à des rats et des lapins, respectivement. Les effets sur le développement reliés au traitement ont été, entre autres, une réduction du poids moyen des fœtus vivants, une faible incidence d'ossifications incomplètes et de malformations squelettiques aux doses maximales évaluées. Une incidence accrue de malformations de la vésicule biliaire a été observée chez les lapins. Les doses sans effet étaient de 15 et de 20 mg/kg/jour chez les rats et les lapins, respectivement (inférieures à l'exposition au médicament chez l'humain selon l'ASC₀₋₂₄).

Transfert placentaire

Le vorinostat à des doses inférieures à l'exposition au médicament chez l'humain (selon l'ASC₀₋₂₄) a traversé rapidement la barrière placentaire chez les rats et les lapins et a atteint un état d'équilibre transplacentaire dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose.

INNOCUITÉ PHARMACOLOGIQUE

À des concentrations nominales pouvant atteindre 300 µM (limite de solubilité), le vorinostat n'a pas inhibé les courants des canaux potassiques hERG dans les cellules d'ovaires de hamster chinois (N = 7-9/concentration) en état de transfection stable. On n'a pas observé d'allongement de l'intervalle QTc dans l'étude sur la télémétrie cardiovasculaire chez des chiens conscients (N = 4) ayant reçu des doses uniques de 20, 60 ou 160 mg/kg de vorinostat selon un protocole d'augmentation graduelle de la dose. Une augmentation de la fréquence cardiaque reliée au traitement a été observée aux doses de 60 et de 160 mg/kg de vorinostat.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 769-84.
2. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES and Wilson WH. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *The Lancet* 2008; 371: 945-57.
3. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R and Pazdur R. FDA approved summary: Vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *The Oncologist* 2007; 12: 1247-52.
4. Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, Abraham S, Booth BP et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2318-22.
5. Marks, P., Rifkind, R., Richon, V., Breslow, R., Miller, T., Kelly, W. et al. Histone Deacetylases and Cancer: Causes and Therapies. *Nature Rev. Cancer* 2001; 1:194-202.
6. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 38-51.
7. National Cancer Institute. U.S. National Institute of Health. Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome. Last modified: 24-Jan-2008.
8. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S et al. Phase IIB Multicenter Trial of Vorinostat in Patients With Persistent, Progressive, or Treatment Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Onco* 2007; 25: 3109-3115.
9. Parker SRS and Bradley B. Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma/Mycosis Fungoides. *Dermatol Nurs* 2006; 18: 566-75.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ZOLINZA® gélules de vorinostat

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZOLINZA® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de ZOLINZA®. 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

ZOLINZA® est utilisé pour le traitement d'une forme de cancer appelée lymphome cutané à cellules T (LCCT) chez les patients qui présentent une maladie évolutive, persistante ou récurrente après l'essai de traitements systémiques antérieurs.

Lymphome cutané à cellules T

Le lymphome cutané à cellules T (LCCT) est une maladie au cours de laquelle certaines cellules du système lymphatique se transforment en cellules cancéreuses et altèrent votre peau. Ces cellules, appelées cellules T ou lymphocytes T, sont en fait des globules blancs dont le rôle est de lutter contre les infections. En général, le LCCT évolue lentement. Des plaques peuvent se former d'abord sur la peau et ensuite se transformer en tumeurs dans la peau. Par la suite, le cancer peut se propager sur de plus grandes surfaces de la peau et toucher d'autres organes.

Les effets de ce médicament

ZOLINZA® fait partie d'une nouvelle classe de médicaments contre le cancer appelés inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC). On a démontré que ZOLINZA® freine ou bloque la croissance des cellules cancéreuses et qu'il peut provoquer la mort de celles-ci.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ZOLINZA® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ZOLINZA®;
- vous êtes atteints d'une maladie grave du foie.

L'ingrédient médicinaux

vorinostat

Les ingrédients non médicinaux

stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et croscarmellose sodique. Les excipients entrant dans la composition de l'enveloppe de la gélule sont la gélatine et le dioxyde de titane. L'enveloppe peut contenir du laurylsulfate de sodium.

Les formes posologiques

Gélules de vorinostat à 100 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement avec ZOLINZA® doit être prescrit et suivi par un médecin qui a de l'expérience dans l'administration des médicaments contre le cancer et dans le traitement du lymphome cutané à cellules T.

Voici des effets secondaires graves :

- caillots sanguins (thromboembolie veineuse) et cas de décès rapportés
- réduction du nombre de globules rouges (anémie) et de plaquettes (thrombopénie)

AVANT d'utiliser ZOLINZA®, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tout problème médical passé ou présent;
- si vous êtes diabétique;
- de toute allergie dont vous souffrez;
- si vous avez déjà eu un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire);
- si vous avez déjà eu un caillot sanguin dans une veine (vaisseau sanguin) n'importe où dans l'organisme (thrombose veineuse profonde);
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, car ZOLINZA® pourrait être nocif pour le fœtus;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si ZOLINZA® est excrété dans le lait maternel. Vous devez cesser d'allaiter dès que vous amorcez un traitement au moyen de ZOLINZA®;
- si vous souffrez d'une maladie du foie;
- si vous ou des membres de votre famille présentez un allongement de l'intervalle QT/QTc;
- si vous avez une maladie du cœur;
- s'il vous arrive parfois de perdre connaissance;
- s'il l'un de vos proches est mort de façon subite avant l'âge de 50 ans;
- si vous présentez un déséquilibre électrolytique (p. ex. taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang) ou vivez une situation pouvant entraîner un déséquilibre électrolytique (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation);
- si vous souffrez d'un trouble de l'alimentation ou suivez une diète stricte;
- si vous souffrez de diabète, surtout en présence de troubles neurologiques.

ZOLINZA® n'a pas été évalué chez les enfants de moins de 18 ans.

ZOLINZA® peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur que l'on appelle allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet se mesure par une modification sur le tracé de l'électrocardiogramme (ECG). Dans de très rares cas, les

médicaments qui exercent un tel effet sur l'ECG peuvent perturber le rythme cardiaque (on parle alors d'arythmie ou de dysrythmie) et causer des étourdissements, des palpitations (perception d'un rythme cardiaque accéléré, marqué ou irrégulier), un évanouissement ou le décès. Ces troubles du rythme cardiaque sont plus susceptibles de survenir chez les patients qui présentent certains facteurs de risque comme une maladie cardiaque ou la prise de certains médicaments qui causent un tel effet. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans sont les plus à risque. Il est important de suivre les recommandations de votre médecin et de respecter à la lettre la posologie et les examens prescrits. Si vous présentez des symptômes pouvant évoquer un trouble du rythme cardiaque, tels qu'étourdissements, palpitations (perception d'un rythme cardiaque accéléré, marqué ou irrégulier), évanouissement ou convulsions, consultez immédiatement un médecin.

Des électrocardiogrammes réalisés périodiquement peuvent être nécessaires au cours de votre traitement avec ZOLINZA® afin de surveiller le risque d'apparition d'effets secondaires potentiellement graves.

Des cas d'étourdissement et d'évanouissement ont été rapportés chez les patients traités avec ZOLINZA®. Ces effets indésirables peuvent affecter votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris les produits en vente libre, les vitamines et les produits à base d'herbes médicinales ou autres produits de médecine parallèle, et plus particulièrement des produits suivants :

- autres inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC) (p. ex., acide valproïque, divalproex, médicaments contre les convulsions et les troubles de l'humeur). Les autres inhibiteurs d'HDAC ne doivent pas être pris conjointement avec ZOLINZA®;
- warfarine (Coumadin®) ou tout autre médicament pour éclaircir le sang. Il est possible qu'il soit nécessaire d'effectuer des analyses sanguines plus fréquemment pendant le traitement avec ZOLINZA®;
- médicaments servant à traiter les troubles du rythme cardiaque;
- médicaments contre la douleur;
- antipsychotiques;
- antidépresseurs;
- médicaments servant à traiter les infections (p. ex. antibiotiques ou antifongiques);
- médicaments servant à prévenir ou à traiter les nausées et vomissements;
- antiasthmatiques;
- diurétiques;
- autres médicaments contre le cancer.

Cette liste contient certains et non pas tous les médicaments pouvant augmenter le risque d'altération du rythme cardiaque ou d'autres effets secondaires au cours du traitement avec ZOLINZA®. Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament pendant votre traitement avec ZOLINZA®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Si une gélule ZOLINZA® est brisée ou écrasée, vous ne devez toucher ni la gélule ni son contenu. Si le contenu d'une gélule entre en contact avec la peau ou les yeux, rincez en profondeur.

Dose habituelle

- Prenez ZOLINZA® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. La dose recommandée de ZOLINZA® est de 400 mg une fois par jour.
 - Prenez les 4 gélules (100 mg chacune) par voie orale une fois par jour.
 - Avalez chacune des gélules en entier. Ne croquez pas et n'ouvrez pas la gélule.
 - Prenez ZOLINZA® après un repas.
- **Vous devez boire au moins huit verres (8 X 250 mL) de liquides par jour afin de réduire les risques de déshydratation.**
- Continuez de prendre ZOLINZA® pendant toute la période prescrite par votre médecin.

Dose excessive

Ne prenez pas une dose de ZOLINZA® supérieure à celle prescrite par votre médecin. Si vous dépassez la dose de médicament qui vous a été prescrite, communiquez avec votre médecin, les services d'urgence de votre région ou le centre antipoison sans tarder.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante; ne prenez alors que la dose suivante, comme d'habitude. Ne prenez pas une double dose de ZOLINZA®.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Voici certains des effets secondaires de ZOLINZA® les plus fréquents :

- **Troubles d'estomac**, y compris diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, douleur abdominale et perte de poids.
- **Faible nombre de cellules sanguines** : il est possible que votre médecin effectue des analyses afin de mesurer votre taux de cellules sanguines.
 - **Faible nombre de globules rouges** : si le nombre de globules rouges dans votre sang est faible, vous pourriez vous sentir fatigué, vous fatiguer facilement, avoir le teint pâle et être essoufflé.

- **Faible nombre de plaquettes** : un faible nombre de plaquettes peut causer un saignement ou une ecchymose (bleu) inhabituels sous la peau. Si vous présentez ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- **Fatigue**
- **Altération du goût et sécheresse de la bouche**
- **Perte de cheveux**
- **Frissons**
- **Étourdissements**
- **Difficulté à respirer**
- **Maux de tête**
- **Augmentation du taux de créatinine dans le sang**
- **Spasmes musculaires (douleur et faiblesse)**
- **Protéinurie (protéines présentes dans l'urine)**

Avisez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- enflure aux jambes, douleur à la poitrine ou essoufflement, car ceux-ci sont les signes d'effets secondaires graves possibles;
- nausées ou vomissements excessifs.

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles de ZOLINZA®. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir de plus amples renseignements. Avertissez votre médecin si vous croyez souffrir d'effets secondaires liés à ZOLINZA®.

Si vous présentez des symptômes pouvant évoquer un trouble du rythme cardiaque, tels qu'étourdissements, palpitations, évanouissement ou convulsions, consultez immédiatement un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Caillots sanguins dans les poumons (symptômes tels que douleur à la poitrine et essoufflement)			√
	Anémie (symptômes tels que sensation de fatigue, teint pâle et essoufflement)		√	
Peu fréquents	Évanouissement		√	
	Infection du sang (symptômes tels que forte fièvre, frissons, maux de tête, confusion et respiration rapide)			√
	Caillots sanguins dans les jambes ou les bras (symptômes tels qu'enflure, douleur ou sensibilité aux jambes)			√
	Sang dans l'appareil digestif			√
	AVC (symptômes tels qu'engourdissements ou faiblesse dans les bras ou les jambes, étourdissements ou confusion et difficulté ou incapacité à s'exprimer)			√
	Déshydratation		√	
	Thrombopénie (tendance aux ecchymoses et aux saignements)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec ZOLINZA®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver le médicament à la température ambiante (15 °C – 30 °C). Ne pas le conserver à des températures dépassant 30 °C (86 °F).

Gardez ZOLINZA® et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Santé Canada, dans le cadre du Programme Canada Vigilance, recueille les renseignements concernant les effets secondaires graves et inattendus associés aux médicaments afin d'en assurer l'innocuité. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce médicament, vous pouvez en faire part à Canada Vigilance :

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

**en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :**

1. par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
2. par courrier :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse (IA) 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

ou à Merck Frosst Canada Ltée :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675
par courrier :
Merck Frosst Canada Ltée
C.P. 1005
Pointe-Claire – Dorval QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck Frosst ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merckfrosst.com>

ou en communiquant avec Merck Frosst Canada Ltée au : 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Frosst Canada Ltée.

Dernière révision : le 29 mars 2010
10,03-a_104562

ZOLINZA® est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

www.merckfrosst.com



MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA