

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIMETABOLITE,
Code ATC: L01BA03**

MAJ 12/2016 - EXTRAITS RCP - Source : ANSM version du 07/11/2013
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60985360&typedoc=R&ref=R0231616.htm>

MODALITES DE PRESCRIPTION

- Liste I
- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

ADULTES :

✚ La posologie de Tomudex® est calculée en fonction de la surface corporelle.
La dose recommandée est de **3 mg/m² administré en une seule fois**,

- par voie **intraveineuse**,
- en **perfusion lente de 15 minutes**
- dans 50 à 250 ml de soluté de chlorure de sodium à 0,9 % ou glucosé à 5 % (ne pas mélanger avec d'autres médicaments).

En l'absence de signe de toxicité, le traitement peut être répété **toutes les 3 semaines**.

- ✚ Il est **déconseillé de dépasser la posologie de 3 mg/m²**, des posologies supérieures ont été associées à une augmentation de la toxicité mettant en jeu le pronostic vital.
- ✚ Préalablement à l'instauration du traitement et avant chaque cure ultérieure, les **examens biologiques** suivants devront être effectués : **numération formule sanguine** (formule leucocytaire et numération plaquettaire incluses), **transaminases hépatiques, bilirubinémie et créatininémie**.

Le traitement pourra être débuté si les conditions suivantes sont satisfaites :

- Nombre de leucocytes > 4 000/mm³,
- Nombre de polynucléaires neutrophiles > 2 000/mm³
- Nombre de plaquettes > 100 000/mm³

- ✚ En cas de manifestations toxiques, la cure suivante doit être **différée jusqu'à régression** des signes de toxicité. Notamment, il faudra avoir constaté la complète résolution des signes de **toxicité digestive** (diarrhée ou mucite) et de **myélotoxicité** (neutropénie ou thrombopénie) avant la cure suivante.
- ✚ Les patients développant des signes de toxicité digestive devront faire l'objet d'une surveillance attentive de la NFS (au moins une fois par semaine) à la recherche de signes de myélotoxicité. En se fondant sur le plus fort degré de toxicité digestive et médullaire observé lors de la cure précédente, et sous réserve de la complète résolution de ces

manifestations toxiques, **il est recommandé de modifier la posologie dans les proportions ci-après lors de la cure suivante :**

- Réduction de 25 % de la posologie : chez les patients présentant **une myélotoxicité de grade 3** de l'OMS (neutropénie ou thrombopénie) ou une **toxicité digestive de grade 2** de l'OMS (diarrhée ou mucite).

- Réduction de 50 % de la posologie : chez les patients présentant **une myélotoxicité de grade 4** de l'OMS (neutropénie ou thrombopénie) ou une **toxicité digestive de grade 3** de l'OMS (diarrhée ou mucite).

Cette réduction de la posologie devra être respectée et maintenue lors des cures ultérieures.

- **En cas de manifestation d'une toxicité digestive de grade 4 de l'OMS (diarrhée ou mucite) ou d'une association de toxicité digestive de grade 3 de l'OMS et myélotoxicité de grade 4 de l'OMS** il est recommandé **d'arrêter le traitement**. Il convient de **prendre en charge sans délai** les patients présentant ce type de manifestations toxiques et de mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées, de type hydratation par voie IV, et prise en compte du déficit médullaire. En outre, le recours à l'acide folinique peut être envisagé sur la base des données précliniques. La posologie recommandée est, en fonction de l'expérience acquise avec les autres antifoliques, de 25 mg/m² par voie IV toutes les 6 heures jusqu'à la disparition des symptômes. **L'utilisation ultérieure de Tomudex® est contre-indiquée chez ces patients.**

Populations particulières

Sujets âgés : Posologie et mode d'administration identiques à ceux indiqués chez l'adulte. Toutefois, ainsi qu'il en est avec les autres cytotoxiques, Tomudex® doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés.

Enfants : non recommandé chez l'enfant (sécurité et efficacité pas établies).

Insuffisance rénale : La détermination de la créatinine et de la clairance de la créatinine est indispensable avant la première cure ou lors de tout traitement ultérieur. Si la clairance de la créatinine est ≤ 65 ml/min, il est recommandé de modifier la dose dans les proportions suivantes :

Modification de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine	Posologie exprimée en % de la dose recommandée (3 mg/m ²)	Intervalle d'administration
> 65 ml/min.	Dose complète (3 mg/m ²)	3 semaines
55 à 65 ml/min	75% de la dose (2,25 mg/m ²)	4 semaines
25 à 54 ml/min	50% de la dose (1,5 mg/m ²)	4 semaines
< 25 ml/min.	Contre-indication	

Insuffisance hépatique :

- **légère à modérée** : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Toutefois, étant donné qu'une partie du médicament est excrétée par voie fécale, et que ces patients forment généralement un groupe de mauvais pronostic, les patients présentant une insuffisance hépatique faible à modérée doivent être traités **avec précaution**.
- Insuffisance hépatique **sévère, ictère clinique ou décompensation hépatique** : Tomudex® n'est **pas recommandé** en l'absence d'expérience clinique.

MISES EN GARDES SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

- ✚ Surveillance ++ des patients traités pour détecter rapidement toutes toxicités ou effets indésirables (en particulier la diarrhée) et les traiter rapidement.
 - **Toxicité digestive de grade 4 (OMS) ou toxicité digestive de grade 3 associée à une myélotoxicité de grade 4** secondaire au traitement.
 - Une attention particulière doit être portée aux patients en **myélosuppression, en mauvais état général, ou avec radiothérapie antérieure.**
 - Les **sujets âgés** étant plus sensibles aux effets toxiques de Tomudex®, il est impératif d'exercer une surveillance attentive à la recherche des réactions indésirables en particulier des **signes de toxicité gastro-intestinale** (diarrhée ou mucite).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

ANSM/RCP V07/11/2013 et ANSM/thésaurus des IAM V09/2016

+ Vaccins vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.	<p>Contre-indication pendant et jusqu'à 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie (<i>thésaurus</i>)</p> <p>Contre-indication avec le vaccin anti-amarile et association déconseillée avec les autres vaccins vivants atténués (RCP)</p>
--	--

+ Acide folique ou folinique

Ne pas administrer immédiatement avant ou pendant le traitement par Tomudex® en raison d'une interférence possible.	Contre-indication (RCP)
---	--------------------------------

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par ↓ de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par ↑ de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.	Association déconseillée
--	---------------------------------

+ Antivitamines K

↑ du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.	Précaution d'emploi. Contrôle plus fréquent de l'INR
---	--

+ Immunosuppresseurs

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.	A prendre en compte
--	----------------------------

+ Médicaments activement sécrétés par voie tubulaire (ex : AINS)

Risque d'interaction. Aucune preuve d'interaction n'a cependant été mise en évidence dans les essais cliniques (<i>RCP</i>)	
---	--

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

RALTITREXED

Nom commercial :

TOMUDEX[®]

OMEDIT IDF 2017

Version : 12

Création : Novembre 2004
Révision : **Décembre 2016**

GROSSESSE ALLAITEMENT

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
 Grossesse/Contraception	Contre-indication La grossesse doit être évitée si l'un des partenaires est traité et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	
Allaitement	Contre-indication	
Fertilité	Réduction de la fertilité masculine observée chez le rat. Cet effet est réversible dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.	