

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr LEUKERAN^{MD}

Comprimés de chlorambucil USP
2 mg

Antinéoplasique

Aspen Pharmacare Canada Inc
8 – 1155 North Service Road West
Oakville, ON
L6M 3E3

Date d'approbation initiale :
Le premier novembre 2017

Date de révision :
le 21 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 226198

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Posologie et administration, Posologie recommandée et ajustement de la dose (4.1)	08/2017
Mises en garde et précautions (7)	08/2017

TABLE DE MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
1.2 Personnes âgées	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	3
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	4
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »	11
9.2 Aperçu	11
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1 Mode d'action	11
10.2 Pharmacodynamique	11
10.3 Pharmacocinétique	12
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
14 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	14
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	16

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) est indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Il est également indiqué en monothérapie ou en association avec d'autres agents dans le traitement de lymphomes non hodgkiniens, y compris le lymphome folliculaire, le lymphome indolent, le lymphome de MALT, le lymphome à cellule du manteau, et dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström et de la maladie de Hodgkin. Bien qu'il ne guérisse pas, il produit néanmoins une rémission.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucune donnée disponible.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, voir la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) ne doit pas être administré aux patients présentant une résistance ou ayant développé une hypersensibilité au médicament. Il peut se produire une hypersensibilité croisée (éruption cutanée) entre le chlorambucil et d'autres agents alkylants.
- Le chlorambucil ne doit pas être utilisé dans les quatre semaines suivant un traitement complet par radiothérapie ou chimiothérapie.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) est un médicament puissant et ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans l'administration de médicaments de chimiothérapie anticancéreuse.

- Myélosuppression, y compris des cas d'insuffisance médullaire irréversible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).
- Crises (épilepsie ou convulsion) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique)

- Toxicité cutanée, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Peau)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Personnes âgées** : Même si l'expérience clinique n'a révélé aucune différence de réponse liée à l'âge, la posologie doit être ajustée avec soin chez les patients plus âgés; on initie généralement le traitement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Pharmacocinétique/ Populations particulières et états pathologiques).
- **Insuffisance hépatique** : Puisque le chlorambucil est métabolisé principalement par le foie, on doit envisager une réduction de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Toutefois, nous ne possédons pas suffisamment de données portant sur les patients atteints d'insuffisance hépatique pour pouvoir établir des recommandations spécifiques en matière de posologie (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE/Pharmacocinétique/ Populations particulières et états pathologiques).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Les comprimés de chlorambucil sont administrés par voie orale et doivent être pris quotidiennement, l'estomac vide (au moins une heure avant les repas ou trois heures après les repas).

Leucémie lymphoïde chronique

En règle générale, le traitement par LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) est instauré une fois que le patient manifeste des symptômes ou lorsque la numération globulaire du sang périphérique indique un dysfonctionnement de la moelle osseuse (mais pas une insuffisance médullaire).

Initialement, LEUKERAN^{MD} est administré à une dose de 0,15 mg/kg/jour jusqu'à l'obtention d'une numération totale de leucocytes de 10 000 par μl . On peut reprendre le traitement quatre semaines après la fin du premier cycle, en poursuivant avec une dose de 0,1 mg/kg/jour.

Chez un certain nombre de patients, habituellement après environ deux années de traitement, la numération leucocytaire redescend dans la plage des valeurs normales, la rate et les ganglions lymphatiques hypertrophiés deviennent impalpables et la proportion des lymphocytes dans la moelle osseuse est réduite à moins de 20 %.

Les patients présentant des signes d'insuffisance médullaire doivent d'abord être traités par la prednisolone et une régénération de la moelle doit être documentée avant de commencer le traitement par LEUKERAN^{MD}.

Une thérapie à fortes doses intermittentes a été comparée avec une administration quotidienne de chlorambucil, mais aucune différence significative dans la réponse thérapeutique ou la fréquence des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Lymphome non hodgkinien

En monothérapie, la dose initiale habituelle est de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines. On instaure ensuite un traitement d'entretien, lequel consiste soit en une réduction de la dose quotidienne, soit en un traitement par cycles intermittents.

LEUKERAN^{MD} est utile dans la prise en charge des patients atteints de lymphome lymphocytaire de stade avancé et en cas de rechute après la radiothérapie.

Aucune différence significative n'a été constatée dans le taux de réponse global avec le chlorambucil utilisé en monothérapie et dans le cadre d'une chimiothérapie d'association chez les patients atteints de lymphome lymphocytaire non hodgkinien de stade avancé.

Maladie de Hodgkin

Pour une utilisation en monothérapie dans le traitement palliatif de la maladie de stade avancé, la posologie classique est de 0,2 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines. En général, LEUKERAN^{MD} est compris dans un traitement combiné et un certain nombre de schémas posologiques ont été utilisés. Il est également possible d'utiliser LEUKERAN^{MD} comme solution de rechange aux moutardes azotées pour réduire la toxicité en obtenant toutefois des résultats thérapeutiques similaires.

Macroglobulinémie de Waldenström

LEUKERAN^{MD} est l'un des choix de traitement pour cette indication. Le schéma posologique suivant est recommandé :

Induction : 0,1-0,2 mg/kg/jour PO

Entretien : 0,03-0,1 mg/kg/jour PO

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'emploi chez les enfants (<18 ans) (voir INDICATIONS, Enfants).

5 SURDOSAGE

La principale constatation à la suite d'un surdosage accidentel de chlorambucil a été une pancytopenie réversible. Une toxicité neurologique dont les manifestations allaient d'une agitation et d'une ataxie à des crises épileptiques tonico-cloniques (grand mal) multiples s'est également manifestée. Comme aucun antidote spécifique n'est connu, on devra surveiller de près le résultat des hémogrammes et mettre en œuvre des mesures de soutien générales comprenant une transfusion sanguine, si nécessaire. Le chlorambucil n'est pas dialysable. Le médecin doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir de plus amples renseignements relatifs à la prise en charge en cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau –Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé / 2 mg	lactose anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, macrogol, cellulose microcristalline, acide stéarique, oxyde de fer rouge synthétique, oxyde de fer jaune synthétique et dioxyde de titane

Les comprimés LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) à 2 mg sont bruns, pelliculés, ronds et biconvexes et portent l'inscription en creux « GX EG3 » sur une face et « L » sur l'autre. Ils sont disponibles en flacons de 25 comprimés.

Chaque comprimé LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) contient 2 mg de chlorambucil et les ingrédients non médicamenteux sont le lactose anhydre, le dioxyde de silicium colloïdal, la cellulose microcristalline et l'acide stéarique. L'enrobage contient les ingrédients suivants : hydroxypropylméthylcellulose, macrogol, oxyde de fer rouge synthétique, oxyde de fer jaune synthétique et dioxyde de titane.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

LEUKERAN^{MD} (chlorambucil), un dérivé de la moutarde azotée, est un médicament puissant. Il ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments de chimiothérapie anticancéreuse.

Les patients qui feront potentiellement l'objet d'une greffe autologue de cellules souches ne doivent pas être traités par chlorambucil à long terme.

Dans les cas d'infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse et de moelle osseuse hypoplasique, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg de poids corporel.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des cas d'hémopathies malignes secondaires aiguës (en particulier, leucémie et syndrome myélodysplasique) ont été signalés, surtout à la suite d'un traitement de longue durée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En comparant des patientes atteintes de cancer ovarien ayant reçu des agents alkylants avec des patientes qui n'en avaient pas reçu, on a constaté que l'utilisation d'agents alkylants, y compris le chlorambucil, augmentait de façon significative l'incidence de leucémie aiguë.

Une leucémie myéloïde aiguë a été signalée dans une faible proportion chez les patientes recevant le chlorambucil comme traitement adjuvant de longue durée contre le cancer du sein.

Le risque leucémogène que présente le chlorambucil doit être évalué par rapport aux bienfaits thérapeutiques escomptés.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Hématologique

La formule sanguine doit être vérifiée une fois ou deux fois par semaine. Arrêter le traitement ou réduire la dose en présence de signes de dépression médullaire anormale (voir Surveillance et essais de laboratoire)

Hépatique/biliaire/pancréatique

On doit envisager la réduction de la dose chez les patients atteints de dysfonction hépatique prononcée.

Immunitaire

L'immunisation par vaccin à virus vivants peut provoquer une infection chez l'hôte immunodéprimé. C'est pourquoi l'immunisation par vaccin vivant n'est pas recommandée.

Surveillance et essais de laboratoire

Puisque LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) peut produire une dépression médullaire irréversible, il convient d'obtenir une numération globulaire une ou deux fois par semaine auprès des patients recevant ce médicament.

Administré à une dose thérapeutique, LEUKERAN^{MD} supprime les lymphocytes et exerce moins d'effet sur la numération des neutrophiles et des plaquettes et les taux d'hémoglobine. Il n'est pas nécessaire de cesser LEUKERAN^{MD} dès les premiers signes de diminution des neutrophiles, mais on doit garder à l'esprit que la diminution peut se poursuivre pendant 10 jours ou plus à la suite de la dernière dose.

Neurologique

À la suite de l'administration de chlorambucil, il importe de suivre de près les patients atteints de syndrome néphrotique, ceux qui reçoivent de fortes doses administrées de façon intermittente et les patients qui ont des antécédents de crises (épilepsie ou convulsions), puisqu'ils sont exposés à un risque accru de crises. Comme pour tout autre médicament aux effets potentiellement épiléptogènes, il convient d'administrer le chlorambucil avec prudence chez les patients présentant des antécédents de crises (épilepsie ou convulsions) ou ayant subi un traumatisme crânien ou recevant d'autres médicaments aux effets potentiellement épiléptogènes.

Rénal

L'état des patients présentant des signes d'insuffisance de la fonction rénale doit être surveillé de près, puisqu'ils sont davantage prédisposés à une myélosuppression supplémentaire associée à une azotémie.

Respiratoire

Une fibrose pulmonaire interstitielle grave a été rapportée chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique sous thérapie par chlorambucil à long terme. La fibrose pulmonaire peut être réversible à l'arrêt du chlorambucil.

Fonction sexuelle/reproduction

Le chlorambucil peut causer la suppression de la fonction ovarienne. Des cas d'aménorrhée ont été signalés à la suite d'un traitement par le chlorambucil.

On a observé des cas d'azoospermie attribuables au chlorambucil. On estime toutefois qu'une dose minimale totale de 400 mg est nécessaire pour qu'il y ait un risque.

Chez les patients souffrant de lymphome, on a observé des cas de rémission de la spermatogenèse à des degrés variables à la suite de l'administration de chlorambucil à des doses totales de 410 à 2 600 mg.

Comme tout autre agent cytotoxique, LEUKERAN^{MD} est potentiellement tératogène et, comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, il convient d'aviser les deux partenaires de prendre les mesures contraceptives nécessaires lorsque l'un ou l'autre reçoit du chlorambucil.

Il a été démontré que le chlorambucil cause une altération des chromatides ou des chromosomes chez l'humain.

Peau

De rares cas d'éruption cutanée progressant en érythème polymorphe, en épidermolyse bulleuse toxique ou en syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés. On doit interrompre immédiatement le chlorambucil chez les patients qui développent une réaction cutanée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il est recommandé d'éviter, autant que possible, d'utiliser le chlorambucil pendant la grossesse. Cependant, lorsque des médicaments cytotoxiques doivent être utilisés pendant la grossesse, on doit tenir compte des effets tératogènes potentiels sur le fœtus. Il convient donc de retarder le traitement par ces médicaments aussi longtemps que possible, tout au moins après les trois premiers mois de la grossesse. Dans chaque cas, les avantages escomptés pour la mère doivent être évalués en fonction des dangers potentiels que le médicament représente pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Les mères recevant LEUKERAN^{MD} ne doivent pas allaiter.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Il n'existe pour ce produit aucune documentation clinique moderne permettant de déterminer la fréquence des effets indésirables. L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de la dose reçue et également lorsque le médicament est administré en association avec d'autres agents thérapeutiques.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence :

Très fréquent : $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$);

Fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$);

Peu fréquent : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$);

Rare : $\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$);

Très rare : $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$);

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Système d'organes		Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquent	Hémopathies malignes secondaires aiguës (principalement la leucémie et le syndrome myélodysplasique), en particulier après un traitement à long terme
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopénie et myélosuppression ¹
	Fréquent	Anémie
	Très rare	Insuffisance médullaire irréversible

Système d'organes		Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité comme l'urticaire et l'œdème de Quincke après une administration initiale ou ultérieure (Voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané)
Affections du système nerveux	Fréquent	Crises (épilepsie ou convulsions) dans la population pédiatrique atteinte de syndrome néphrotique
	Rare	Convulsions ² , partielles et/ou généralisées dans la population pédiatrique et chez les adultes recevant des doses quotidiennes thérapeutiques ou de fortes doses de chlorambucil administrées de façon intermittente
	Très rare	Troubles du mouvement, y compris des tremblements, des spasmes musculaires et des myoclonies en l'absence de convulsions; neuropathie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Fibroses pulmonaires interstitielles ³ , pneumonie interstitielle
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, diarrhée et ulcérations buccales
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatotoxicité, jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique ⁴ (Voir Affections du système immunitaire)
Affections rénales et urinaires	Très rare	Cystite stérile
Affections du système reproductif et des seins	Pas connu	Aménorrhée, azoospermie, infertilité
Troubles généraux et affections au site d'administration	Rare	Pyrexie

1. Bien que la myélosuppression se produise fréquemment, elle est habituellement réversible si le chlorambucil est interrompu assez tôt. Cependant, une insuffisance médullaire irréversible a été rapportée (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**)
2. Les patients ayant des antécédents de crises (épilepsie ou convulsions) peuvent être particulièrement sensibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Neurologique).
3. Une fibrose pulmonaire interstitielle grave a parfois été rapportée chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et sous thérapie par chlorambucil à long terme. La fibrose pulmonaire peut être réversible à l'arrêt du chlorambucil (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Respiratoire).
4. On a rapporté une éruption cutanée progressant en affections graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Peau).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Interactions médicamenteuses graves

L'immunisation par vaccin à virus vivants n'est pas recommandée chez les immunodéprimés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Immunitaire).

Selon des études menées sur des animaux, il est possible que les doses classiques de chlorambucil doivent être réduites pour les patients recevant la phénylbutazone, en raison du risque de toxicité accrue du chlorambucil.

9.2 Aperçu

Les analogues nucléosidiques de type purine (tels que la fludarabine, la pentostatine et la cladribine) ont augmenté la cytotoxicité du chlorambucil *ex vivo*. Cependant, la signification clinique de cette observation est inconnue.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) est un dérivé de moutarde azotée aromatique agissant comme un agent alkylant bifonctionnel. L'alkylation se produit par la formation d'un radical éthylène immonium très réactif. Le mode d'action probable consiste en la réticulation d'un dérivé d'éthylène immonium entre deux brins d'ADN hélicoïdal, causant une interférence ultérieure à la réplication. En plus de l'interférence avec la réplication de l'ADN, le chlorambucil induit une apoptose cellulaire par l'accumulation de p53 cytosolique et l'activation ultérieure d'un promoteur d'apoptose (Bax).

10.2 Pharmacodynamique

L'effet cytotoxique du chlorambucil est dû au chlorambucil et à son principal métabolite, la moutarde phénylacétique (voir Pharmacocinétique, Métabolisme).

Mécanisme de résistance

Le chlorambucil est un dérivé de moutarde azotée aromatique et une résistance aux moutardes azotées a été rapportée comme secondaire à : des altérations dans le transport de ces agents et de leurs métabolites en raison de diverses protéines multirésistantes, des altérations de la cinétique des réticulations de l'ADN formées par ces agents et des changements dans l'apoptose et l'activité de réparation de l'ADN modifié. Le chlorambucil n'est pas un substrat de la protéine multirésistante 1 (MRP1 ou ABCC1), mais ses conjugués de glutathion sont des substrats de la MRP1 (ABCC1) et MRP2 (ABCC2).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Le chlorambucil est bien absorbé par diffusion passive à partir du tractus gastro-intestinal et est mesurable dans les 15-30 minutes suivant l'administration. La biodisponibilité orale du chlorambucil est d'environ 70 % à 100 % après l'administration d'une dose unique de 10 à 200 mg. Dans une étude de 12 patients recevant environ 0,2 mg/kg de chlorambucil par voie orale, la concentration plasmatique maximale moyenne ajustée à la dose (492 ± 160 nanogrammes/ml) a été observée entre 0,25 et 2 heures après l'administration.

De façon cohérente avec l'absorption prévisible et rapide du chlorambucil, la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique plasmatique du chlorambucil a été démontrée relativement faible à la suite de doses orales comprises entre 15 et 70 mg (variabilité intra-patient de 2 fois l'ASC, variabilité inter-patient de 2 à 4 fois l'ASC).

L'absorption du chlorambucil est réduite lorsqu'il est pris après le repas. Dans une étude de dix patients, la consommation de nourriture a augmenté le temps médian pour atteindre la C_{max} de plus de 100 %, a réduit la concentration plasmatique maximale de plus de 50 % et a réduit l'ASC moyenne (0- ∞) d'environ 27 % (voir Posologie et administration).

Distribution : Le chlorambucil a un volume de distribution d'environ 0,14 à 0,24 l/kg. Le chlorambucil forme des liaisons covalentes avec les protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine (98 %), et avec les globules rouges.

Métabolisme : Le chlorambucil est largement métabolisé dans le foie par monodichloroéthylation et β -oxydation, pour former son métabolite principal, la moutarde phénylacétique (PAAM pour « phenylacetic acid mustard »), qui a des propriétés alkylantes chez les animaux. Le chlorambucil et la PAAM se dégradent *in vivo* formant des dérivés monohydroxylés et dihydroxylés. En outre, le chlorambucil réagit avec le glutathion pour former des conjugués de mono- et diglutathionyl-chlorambucil.

À la suite de l'administration d'environ 0,2 mg/kg de chlorambucil par voie orale, la PAAM a été détectée dans le plasma de certains patients dès 15 minutes après l'administration, et une concentration plasmatique moyenne ajustée à la dose (C_{max}) de 306 ± 73 nanogrammes/ml s'est produite dans les 1 à 3 heures.

Excrétion : La demi-vie d'élimination terminale varie de 1,3 à 1,5 heure pour le chlorambucil et est d'environ 1,8 heure pour la PAAM. L'ampleur de l'excrétion rénale de chlorambucil inchangé ou de PAAM est très faible; moins de 1 % de la dose administrée est excrétée sous ces deux formes dans l'urine en 24 heures, le reste de la dose étant principalement éliminé sous forme de dérivés monohydroxylés et dihydroxylés.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées. Cependant, la surveillance de la fonction rénale ou hépatique est conseillée. En cas d'altération d'une fonction, il convient d'être prudent (voie POSOLOGIE ET ADMINISTRATION/ Considérations posologiques).

Insuffisance hépatique : Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes et symptômes de toxicité (voie POSOLOGIE ET ADMINISTRATION/ Considérations posologiques).

Insuffisance rénale : L'ajustement de la dose n'est pas jugé nécessaire chez les insuffisants rénaux.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) à 2 mg doivent être conservés au réfrigérateur à une température variant entre 2 °C et 8 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés doivent être retournés au fabricant pour être détruits. Il faut prendre les précautions qui s'imposent pour emballer ces produits retournés.

Tout le matériel qui est entré en contact avec des médicaments cytotoxiques doit être isolé et incinéré à une température de 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser.

Le personnel responsable de la manipulation ou de la préparation des agents cytotoxiques doit subir des analyses de sang semestrielles.

Il n'y a aucun danger à manipuler le produit à condition que l'enrobage externe soit intact. Les comprimés LEUKERAN^{MD} ne doivent pas être divisés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

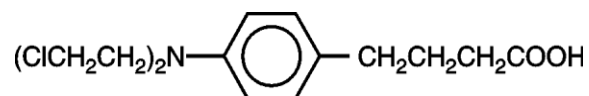
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorambucil

Nom chimique : Acide 4-{4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl}butanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₁₉Cl₂NO₂ et 304,22 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

pKa : 5,8

Description : Aiguilles aplaties dans l'éther de pétrole. Point de fusion entre 64 et 66 °C. Soluble à 20 °C dans 1,5 partie d'alcool, dans 2,5 parties de chloroforme, dans 2 parties d'acétone. Pratiquement insoluble dans l'eau.

14 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Des études pharmacologiques menées sur des rats ont montré que l'absorption orale est bonne et légèrement inférieure à l'absorption intrapéritonéale. Une dose unique de 12,5 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale produit des effets caractéristiques de la moutarde azotée. Ceux-ci comprennent notamment une perte de poids pendant les trois premiers jours, une atrophie de la muqueuse intestinale et des organes lymphoïdes, une lymphopénie grave étant maximale après quatre jours, une légère anémie transitoire durant dix jours et une thrombocytopenie. Un rétablissement rapide se produit fréquemment en moins de 72 heures et l'animal semble normal au bout d'environ une semaine, bien que la moelle osseuse et le sang ne soient pas complètement normaux pendant environ trois semaines. Une dose par voie intrapéritonéale de 18,5 mg/kg tue environ 50 % des rats et entraîne des convulsions. Des doses uniques allant jusqu'à 50 mg/kg ont été administrées par voie orale à des rats, qui se sont rétablis. Partiellement radiomimétique, le chlorambucil produit principalement les effets lymphoïdes des rayons X, contrairement à MYLERAN (busulfan) qui produit principalement les effets myéloïdes.

Chez l'homme, des doses orales uniques de 20 mg ou plus peuvent provoquer de la nausée et des vomissements. À des doses thérapeutiques, l'effet dépressur de la moelle osseuse n'est que modéré et rapidement réversible. Les patients atteints de lymphomes sont plus sensibles au médicament et de plus petites doses sont indiquées et utiles sur le plan thérapeutique. Des doses excessives ou un traitement prolongé représentant une dose totale cumulée de près de 6,5 mg/kg

(environ 450 mg par patient) peuvent provoquer une pancytopénie avec d'éventuelles lésions irréversibles à la moelle osseuse. Généralement, s'ils doivent répondre, les patients répondront à une dose totale nettement moindre.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rLEUKERAN^{MD} **Comprimés de chlorambucil, USP** **(CLOR-an-bu-sil)**

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

Mises en garde et précautions importantes

LEUKERAN^{MD} (chlorambucil) est un médicament puissant et ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans l'administration de médicaments de chimiothérapie anticancéreuse.

LEUKERAN peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- **Une myélosuppression**, consistant en une réduction temporaire de la quantité de nouvelles cellules sanguines et cellules de la moelle osseuse produites par le corps. Cela augmente votre risque de contracter une infection.
- **Des crises**, consistant en des crises d'épilepsie ou en des convulsions.
- **Le syndrome de Stevens-Johnson et une épidermolyse bulleuse toxique**, qui sont des réactions graves de la peau caractérisées par une éruption cutanée (« rash »), une desquamation (peau qui pèle) et des plaies sur les muqueuses.

Pourquoi **LEUKERAN^{MD} est-il utilisé?**

LEUKERAN^{MD} est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de cancers du sang.

Il est utilisé :

- pour traiter certaines formes de leucémies (cancers du sang);
- seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux pour traiter certains types de lymphomes (des cancers des ganglions lymphatiques qui affectent initialement les globules blancs).

Comment **LEUKERAN^{MD} agit-il?**

LEUKERAN^{MD} fait partie d'un groupe de médicaments dits « cytotoxiques ». Il perturbe la croissance normale des cellules cancéreuses, qui finissent par mourir. Les cellules normales peuvent également être affectées, ce qui peut entraîner des effets indésirables.

Quels sont les ingrédients de LEUKERAN^{MD}?

Ingrédient médicinal : chlorambucil

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, macrogol, cellulose microcristalline, acide stéarique, oxyde de fer rouge synthétique, oxyde de fer jaune synthétique et dioxyde de titane

LEUKERAN^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :
comprimés de chlorambucil dosés à 2 mg.

Ne prenez pas LEUKERAN^{MD} si :

- vous avez eu une réaction allergique grave à des médicaments contenant du chlorambucil dans le passé;
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient contenu dans LEUKERAN^{MD};
- vous recevez actuellement, ou avez récemment reçu, une radiothérapie ou une autre chimiothérapie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LEUKERAN^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu une réaction allergique grave à tout ingrédient de LEUKERAN^{MD};
- vous avez des antécédents de crises (épilepsie ou convulsions). Vous êtes exposé à un risque accru de crises (épilepsie ou convulsions) si vous prenez LEUKERAN^{MD};
- vous êtes enceinte ou susceptible de le devenir ou, si vous êtes un homme, de concevoir un enfant. Un mode de contraception fiable DOIT être pris pour éviter toute grossesse pendant que vous ou votre partenaire prenez LEUKERAN^{MD};
- vous allaitez;
- vous avez été vacciné ou envisagez de vous faire vacciner par un vaccin à virus vivants;
- vous avez ou avez eu une maladie du rein;
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie;
- vous devez subir une intervention chirurgicale.

Autres mises en garde à connaître :

Myélosuppression

LEUKERAN^{MD} peut réduire la production des cellules sanguines, ce qui peut abaisser le nombre de vos cellules sanguines. Une neutropénie (une diminution du nombre de globules blancs) augmente votre risque de contracter une infection. Une anémie (une diminution du nombre de globules rouges) peut vous rendre fatigué ou faire qu'une blessure mineure prend plus de temps pour arrêter de saigner. Votre médecin prescrira des analyses de sang régulières

pendant votre traitement par LEUKERAN^{MD}. Ces analyses servent à vérifier le nombre de vos cellules sanguines, et selon le résultat, il est possible que la dose que vous recevez soit ajustée.

Grossesse et allaitement

LEUKERAN^{MD} peut être nocif pour un enfant à naître. Vous devez informer votre professionnel de la santé si vous êtes ou pensez être enceinte. Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous allaitez.

Méthodes contraceptives pour les hommes et pour les femmes

Femmes :

Pendant votre traitement par LEUKERAN^{MD}, vous ne devez pas tomber enceinte. Utilisez une méthode de contraception efficace pendant cette période. Parlez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils sur les méthodes de contraception efficaces.

Hommes :

Vous ne devez pas concevoir un enfant pendant votre traitement par LEUKERAN^{MD}. Utilisez des condoms si vous avez des rapports sexuels pendant la période où vous recevez LEUKERAN^{MD}.

Cancer

LEUKERAN^{MD} peut causer des cancers secondaires.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LEUKERAN^{MD} :

- autres médicaments utilisés pour traiter le cancer appelés analogues nucléosidiques de type purine (tels que la fludarabine, pentostatine et cladribine);
- phénylbutazone;
- vaccins vivants.

Comment prendre LEUKERAN^{MD} :

LEUKERAN^{MD} vous sera prescrit par un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration de médicaments chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement du cancer.

Votre professionnel de la santé décidera quelle quantité de LEUKERAN^{MD} vous recevrez en fonction de votre poids et du type de cancer que vous avez. Il importe que le médicament soit pris lorsque c'est le moment de le prendre. Vous devez le prendre comme votre médecin vous l'a prescrit.

Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau, l'estomac vide (au moins une heure avant les repas ou trois heures après les repas). Ne pas briser, écraser ou croquer les comprimés.

Rappelez-vous : ce médicament vous a été prescrit à vous seul. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne donnez jamais ce médicament à une autre personne. Il peut être nocif pour une autre personne, même si elle présente les mêmes symptômes que les vôtres.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de LEUKERAN^{MD} ou si une autre personne prend votre médicament par erreur, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si vous oubliez une dose. **NE DOUBLEZ PAS** la dose à la prochaine prise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LEUKERAN^{MD}?

En prenant LEUKERAN^{MD}, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Myélosuppression (une baisse du nombre de cellules sanguines)		X	
Neutropénie (baisse du nombre de globules blancs) : douleurs, sensation de fatigue, fièvre, symptômes faisant penser à ceux de la grippe, infections		X	
Thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes dans le sang); saignements, bleus, fatigue, faiblesse		X	
COURANT			
Nausées		X	
Vomissements		X	
Diarrhée (selles molles ou aqueuses et fréquentes)		X	
Ulcères buccaux (plaies dans la bouche)		X	
Hémopathies malignes secondaires aiguës (cancers du sang secondaires)		X	
Crises (convulsions ou épilepsie chez les enfants avec un problème rénal connu sous le nom de syndrome néphrotique)		X	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : étourdissements, sensation de fatigue ou de faiblesse, manque d'énergie, essoufflement		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Éruption cutanée (« rash »)		X	
RARE			
Réaction allergique : enflure de la bouche et/ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire, augmentation du rythme cardiaque			X
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (maladies graves de la peau) : éruption cutanée, desquamation (peau qui pèle) et plaies sur les muqueuses (dans les orifices du corps)		X	
Jaunisse (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau)		X	
Fièvre (augmentation de la température corporelle)		X	
Crises (épilepsie ou convulsions)		X	
Hépatotoxicité (dommages au foie)		X	
Essoufflement qui s'aggrave progressivement		X	
TRÈS RARE			
Mouvements saccadés anormaux et répétitifs du corps ou spasmes, sans épilepsie ni convulsions		X	
Cystite (inflammation de la vessie) : douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez. Besoin d'uriner plus fréquent et plus impérieux.		X	
Insuffisance médullaire irréversible : votre corps peut arrêter de produire des cellules sanguines.		X	
Fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel et épaississement des poumons) : essoufflement		X	
Pneumonie (infection des poumons) : toux, respiration difficile ou douloureuse, fièvre, essoufflement, respiration sifflante		X	
Neuropathie périphérique (une affection touchant les nerfs) : perte de sensation, perte motrice et perte dans le fonctionnement des organes		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Aménorrhée : arrêt des menstruations		X	
Azoospermie : arrêt de la production de sperme		X	

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

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

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage : Réfrigérer LEUKERAN^{MD} à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Ne pas congeler.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de LEUKERAN^{MD}, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada \(http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php\)](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php), le site Web du fabricant www.aspenpharma.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844 330-1213.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Aspen Pharmacare Canada Inc
8 – 1155 North Service Road West
Oakville, ON
L6M 3E3

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

Dernière révision : le 3 juillet 2019