

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PR LEUKERAN[®]

Comprimés de chlorambucil, U.S.P.

2 mg

Antinéoplasique

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
29 octobre 2008

Numéro de contrôle : 118242

©2008 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
®LEUKERAN est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.

Monographie

Pr **LEUKERAN**[®]

Comprimés de chlorambucil, U.S.P.
2 mg

Antinéoplasique

AVERTISSEMENT : LEUKERAN[®] (CHLORAMBUCIL) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT ET IL NE DOIT ÊTRE PRESCRIT QUE PAR DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE. DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉES UNE OU DEUX FOIS PAR SEMAINE. INTERROMPRE LE TRAITEMENT OU RÉDUIRE LA DOSE SI ON CONSTATE DES SIGNES DE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE (VOIR LES SECTIONS CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pharmacologie clinique

LEUKERAN[®] (chlorambucil) est un dérivé aromatique de la moutarde azotée agissant comme un agent alkylant bifonctionnel. L'alkylation se produit par la formation d'un radical éthylénimonium très réactif. Un mode d'action possible de LEUKERAN[®] serait la formation de liaisons du dérivé d'éthylénimonium entre deux brins d'ADN hélicoïdal, causant une entrave à la réplication.

Après administration orale de chlorambucil marqué au carbone 14, la radioactivité plasmatique atteint un maximum entre 40 et 70 minutes. Des études ont montré que le chlorambucil disparaissait du plasma avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 1,5 heure et que son excrétion urinaire était faible. Une concentration urinaire élevée de radioactivité après l'administration de chlorambucil marqué au carbone 14 par voie orale ou intraveineuse indique que le médicament est bien absorbé.

Le chlorambucil et ses métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques et tissulaires. *In vitro*, le chlorambucil se lie dans une proportion de 99 % aux protéines

plasmatiques, plus précisément à l'albumine. Les concentrations de chlorambucil dans le liquide céphalo-rachidien n'ont pas été déterminées. Des signes de tératogénicité chez l'humain nous portent à penser que le médicament traverse la barrière placentaire.

Le chlorambucil subit un métabolisme important dans le foie où il est transformé principalement en moutarde d'acide phénylacétique, laquelle est dotée d'une activité antinéoplasique. Le chlorambucil et son principal métabolite se dégradent spontanément *in vivo*, formant des dérivés de type monohydroxy et dihydroxy. Vingt-quatre heures après l'administration d'une dose unique de chlorambucil radiomarqué (carbone 14), de 15 % à 60 % de la radioactivité apparaît dans les urines; moins de 1 % de la radioactivité urinaire est sous forme de chlorambucil ou de moutarde d'acide phénylacétique. En résumé, les résultats pharmacocinétiques semblent indiquer que le chlorambucil administré par voie orale fait l'objet d'une absorption gastro-intestinale et d'une clairance plasmatique rapides et qu'il est presque totalement métabolisé puisque son excrétion urinaire est très faible.

Indications et usage clinique

LEUKERAN[®] (chlorambucil) est indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Il est aussi indiqué seul ou en association avec d'autres médicaments dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, y compris le lymphome folliculaire, le lymphome indolent, le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) et le lymphome du manteau, ainsi que dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström et la maladie de Hodgkin. Ce médicament n'est pas curatif, mais il produit des rémissions.

Contre-indications

LEUKERAN[®] (chlorambucil) ne doit pas être administré aux patients qui y sont résistants ou hypersensibles. Il peut survenir une hypersensibilité croisée (éruption cutanée) entre le chlorambucil et d'autres agents alkylants.

Le chlorambucil ne doit pas être administré dans les quatre semaines suivant une radiothérapie ou une chimiothérapie.

Mises en garde

LEUKERAN[®] (chlorambucil), dérivé de la moutarde azotée, est un médicament puissant. Il ne doit être utilisé que selon les directives d'un médecin expérimenté dans l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse.

De rares cas d'éruption cutanée évoluant vers un érythème polymorphe, une épidermolyse nécrosante suraiguë ou le syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés. On doit rapidement cesser le traitement par le chlorambucil si une éruption cutanée apparaît.

Grossesse

Dans la mesure du possible, on doit éviter d'administrer le chlorambucil à la femme enceinte. Toutefois, lorsqu'on administre des agents cytotoxiques à une femme enceinte, on doit tenir compte des risques d'effets tératogènes sur le fœtus. Il est donc suggéré de retarder le traitement par ces agents le plus longtemps possible, au moins jusqu'à ce que les trois premiers mois de la grossesse se soient écoulés. Dans tous les cas, il faut pondérer les risques possibles pour le fœtus en fonction des bienfaits attendus pour la mère.

Allaitement

Les femmes traitées par LEUKERAN[®] ne doivent pas allaiter.

Vaccination

L'immunisation par un vaccin constitué d'un organisme vivant pourrait provoquer une infection chez une personne immunodéprimée. C'est pourquoi l'immunisation par vaccin vivant n'est pas recommandée.

Précautions

Précautions générales

Étant donné que LEUKERAN[®] (chlorambucil) est capable de produire une dépression médullaire irréversible, on doit effectuer des numérations globulaires une ou deux fois par semaine chez les patients en traitement.

À la posologie thérapeutique, LEUKERAN[®] provoque une lymphocytopenie, mais a moins d'effets sur le nombre de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes, ainsi que sur le taux d'hémoglobine. Bien qu'il ne soit pas nécessaire de cesser l'administration de LEUKERAN[®] au premier signe de baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles, il faut se rappeler que cette chute peut se poursuivre pendant 10 jours ou plus après l'administration de la dernière dose.

Dans les cas d'infiltration lymphocytaire dans la moelle osseuse, ou lorsque cette dernière est hypoplasique, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg de poids corporel.

Les patients atteints du syndrome néphrotique, les patients qui reçoivent de fortes doses administrées de façon intermittente et ceux qui ont des antécédents de crises convulsives doivent être surveillés étroitement après l'administration de chlorambucil, puisqu'ils peuvent présenter un risque accru de convulsions. Comme avec tout médicament

potentiellement épiléptogène, on doit être prudent lorsqu'on administre le chlorambucil à des patients ayant des antécédents de trouble convulsif ou de traumatisme crânien ou recevant d'autres médicaments potentiellement épiléptogènes.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du chlorambucil chez l'enfant n'ont pas été établies.

Patients présentant une atteinte rénale

On doit surveiller de près les patients qui présentent des signes d'atteinte rénale, car ils sont sujets à une dépression médullaire additionnelle liée à l'azotémie.

Patients présentant une atteinte hépatique

On doit envisager une réduction des doses chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique marqué.

Cancérogénicité

Une hémopathie maligne secondaire aiguë (notamment la leucémie et le syndrome myélodysplasique) a été signalée, particulièrement après un traitement à long terme (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

On a mené une étude comparative auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, recevant ou non des agents alkylants. On a constaté que l'administration d'agents alkylants, y compris le chlorambucil, accroissait la fréquence de leucémie aiguë de façon significative.

On a relevé une faible fréquence de leucémie myélogène aiguë chez des patients recevant un traitement adjuvant à long terme par le chlorambucil contre le cancer du sein.

Avant de prescrire le chlorambucil, il faut soupeser le risque leucémogène du traitement par rapport à ses avantages possibles.

Altération de la fertilité, effets tératogènes, mutagenèse

Le chlorambucil peut inhiber la fonction ovarienne. On a signalé des cas d'aménorrhée consécutifs au traitement par le chlorambucil.

On a observé des cas d'azoospermie attribuables au chlorambucil, mais on estime que ce risque existe seulement si on administre une dose totale de 400 mg ou plus.

On a constaté un rétablissement à divers degrés de la spermatogenèse chez les patients atteints d'un lymphome et ayant été traités au chlorambucil à des doses totales de 410 à 2600 mg.

Tout comme les autres agents cytotoxiques, LEUKERAN[®] est potentiellement tératogène.

Comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, des moyens contraceptifs efficaces doivent être recommandés lorsque l'un des partenaires reçoit du chlorambucil.

Chez l'humain, on a constaté que le chlorambucil peut causer des lésions aux chromatides ou aux chromosomes.

Interactions médicamenteuses

La vaccination avec des vaccins constitués d'organismes vivants n'est pas recommandée chez les sujets immunodéprimés (voir MISES EN GARDE).

Selon des études menées chez l'animal, il peut être nécessaire de réduire les doses standard de chlorambucil chez les patients recevant de la phénylbutazone, en raison d'un risque de toxicité accru par le chlorambucil.

Effets indésirables

La leucopénie, la neutropénie, la thrombocytopénie, la pancytopenie, l'anémie et la dépression médullaire sont observées très fréquemment. Bien qu'elle se produise fréquemment, la dépression médullaire est habituellement réversible si on cesse l'administration du chlorambucil à temps. On a cependant noté des cas irréversibles d'insuffisance médullaire.

Les hémopathies malignes secondaires aiguës (notamment la leucémie et le syndrome myélodysplasique) sont fréquentes, particulièrement après un traitement à long terme.

Les troubles gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements, diarrhée et ulcération buccale, sont peu fréquents. D'autres effets indésirables peuvent se manifester, mais cela se produit en général seulement lorsqu'on dépasse la dose thérapeutique recommandée.

De temps à autre, on a observé des cas de fibrose pulmonaire interstitielle sévère chez des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique et recevant un traitement à long terme au chlorambucil. La fibrose pulmonaire peut être réversible après le retrait du médicament.

On a observé de rares cas de réaction allergique à LEUKERAN[®] (chlorambucil), comme l'urticaire et l'oedème de Quincke, en début ou en cours de traitement. Une hypersensibilité cutanée (y compris de rares observations d'éruption évoluant vers l'érythème polymorphe, l'épidermolyse nécrosante suraiguë et le syndrome de Stevens-Johnson) a été signalée (voir MISES EN GARDE).

Parmi les autres effets indésirables, on compte l'hépatotoxicité et l'ictère, la fièvre d'origine médicamenteuse, la neuropathie périphérique, la pneumonie interstitielle, la cystite non bactérienne, l'infertilité, la leucémie et des affections malignes secondaires (voir PRÉCAUTIONS).

On a observé des convulsions chez des enfants atteints du syndrome néphrotique et recevant un traitement au chlorambucil. Dans de rares cas, des crises convulsives partielles et/ou généralisées ont été signalées chez des enfants ou des adultes recevant le

chlorambucil à raison de la dose quotidienne thérapeutique ou de fortes doses administrées de façon intermittente. Les patients qui ont des antécédents de crises convulsives peuvent être particulièrement vulnérables (voir PRÉCAUTIONS).

On a aussi noté des dyskinésies telles que tremblements, secousses musculaires et myoclonies en l'absence de convulsions.

Surdosage : Symptômes et traitement

La pancytopénie réversible est le principal effet du surdosage accidentel au chlorambucil. On a en outre constaté des cas de toxicité neurologique allant de l'agitation et de l'ataxie à des crises multiples d'épilepsie tonico-clonique. Comme on ne connaît aucun antidote contre ce médicament, on doit surveiller étroitement l'hémogramme du patient et, s'il y a lieu, prendre les mesures de soutien général et faire les transfusions sanguines appropriées. Le chlorambucil n'est pas dialysable. Le médecin devrait envisager de contacter le centre antipoison pour de plus amples renseignements sur le traitement d'une surdose.

Posologie et administration

Leucémie lymphoïde chronique

Le traitement par LEUKERAN[®] (chlorambucil) est habituellement instauré après la manifestation des symptômes ou lorsque la numération globulaire du sang périphérique indique un dysfonctionnement de la moelle osseuse (mais pas une insuffisance médullaire).

Au départ, LEUKERAN[®] est administré à une dose de 0,15 mg/kg/jour, jusqu'à ce que la numération leucocytaire soit de 10 000/ μ L. On peut reprendre la médication quatre semaines après la fin du premier cycle de traitement, à une dose de 0,1 mg/kg/jour.

Chez un certain nombre de patients, habituellement après deux ans de traitement, la numération leucocytaire est ramenée à la normale, la rate et les ganglions enflés

deviennent impalpables et la proportion de lymphocytes dans la moelle osseuse est réduite à moins de 20 %.

Les patients qui accusent des signes d'insuffisance médullaire doivent d'abord être traités par la prednisolone. Avant de commencer le traitement par LEUKERAN[®], on doit s'assurer qu'il y a régénération de la moelle.

Lymphome non hodgkinien

Au début du traitement, la posologie habituelle de LEUKERAN[®], administré seul, est de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour pendant quatre à huit semaines. Le traitement d'entretien consiste en une réduction de la dose quotidienne ou en des cycles intermittents.

LEUKERAN[®] se révèle utile pour le traitement des patients souffrant d'un lymphome lymphocytaire parvenu à un stade avancé et de ceux qui connaissent une rechute après la radiothérapie.

On n'a pas observé de différence significative du taux de réponse global entre le chlorambucil administré seul et en chimiothérapie d'association chez des patients souffrant d'un lymphome lymphocytaire non hodgkinien parvenu à un stade avancé.

Maladie de Hodgkin

Lorsque LEUKERAN[®] est administré seul dans le traitement palliatif de la maladie à un stade avancé, la posologie habituelle est de 0,2 mg/kg/jour pendant quatre à huit semaines. Généralement, LEUKERAN[®] fait partie d'un traitement d'association, et un certain nombre de schémas thérapeutiques ont été utilisés. LEUKERAN[®] peut en outre remplacer la moutarde azotée avec les mêmes résultats thérapeutiques, tout en ayant une toxicité moindre.

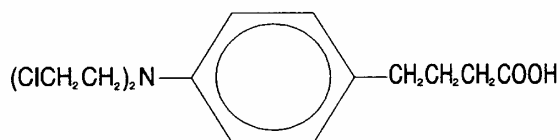
Renseignements pharmaceutiques

Principe actif

Dénomination commune : Chlorambucil

Nom chimique : Acide benzènebutanoïque, 4-[bis(2-chloroéthyl)-amino]

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

Poids moléculaire : 304,22

pKa : 5,8

Description :

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

Composition

Un comprimé LEUKERAN[®] (chlorambucil) contient 2 mg de chlorambucil et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, silice colloïdale, cellulose microcristalline et acide stéarique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, macrogol, oxyde de fer rouge synthétique, oxyde de fer jaune synthétique et dioxyde de titane.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver les comprimés LEUKERAN[®] (chlorambucil) à 2 mg au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Directives spéciales

Les comprimés doivent être retournés au fabricant pour y être détruits. On doit prendre des précautions adéquates pour le conditionnement de ces substances durant le transport.

Tout le matériel qui est venu en contact avec des médicaments cytotoxiques doit être mis à part et incinéré à une température d'au moins 1 000 °C. Les contenants scellés peuvent exploser.

Les membres du personnel dont les tâches régulières comprennent la préparation et la manipulation d'agents cytotoxiques doivent subir des analyses sanguines deux fois par année.

Pourvu que l'enrobage soit intact, il n'y a pas de risque à manipuler les comprimés. On ne doit pas diviser les comprimés LEUKERAN[®].

Présentation

Comprimé LEUKERAN[®] (chlorambucil) à 2 mg, rond, brun, pelliculé et biconvexe, portant sur une face l'inscription « GX EG3 » et « L » sur l'autre. Flacons de 25 comprimés.

Pharmacologie

LEUKERAN[®] (chlorambucil) est un dérivé de la moutarde azotée, synthétisé pour la première fois par Everett, Roberts et Ross (1953).

Haddow a découvert que cette substance était un puissant inhibiteur de la tumeur 256 transplantée chez le rat Walker et qu'elle produisait les effets pharmacologiques des moutardes azotées. Des recherches cliniques subséquentes ont démontré que ce médicament contribuait à la rémission dans les cas de leucémie lymphoïde chronique et qu'il se révélait utile dans le traitement des lymphomes malins et de la maladie de Hodgkin. Le chlorambucil agit comme un alkylant bifonctionnel. L'alkylation se produit par la formation d'un radical éthylénimonium très réactif. Un mode d'action possible de LEUKERAN[®] serait la formation de liaisons du dérivé d'éthylénimonium entre deux brins d'ADN hélicoïdal, causant une entrave à la réplication.

Le métabolisme du chlorambucil chez l'humain paraît semblable à celui observé chez les animaux de laboratoire; il comporte une β -oxydation de la chaîne latérale d'acide butyrique. L'acide di-2-chloroéthyl-2(4-aminophényl) acétique (ou moutarde phénylacétique) est un métabolite important du chlorambucil ; il atteint sa concentration plasmatique maximale dans les deux à quatre heures suivant l'administration du médicament dont il dérive, son temps de demi-vie d'élimination terminale est plus long que celui du chlorambucil et il contribue de façon notable à l'activité alkylante de ce médicament.

Toxicologie

Des études pharmacologiques menées chez le rat montrent une bonne absorption orale du médicament, légèrement inférieure à son absorption intrapéritonéale. Une dose unique de 12,5 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale produit les effets caractéristiques des moutardes azotées. Parmi ces effets, on compte une perte pondérale au cours des trois premiers jours de traitement, une atrophie de la muqueuse intestinale et des organes lymphoïdes, une lymphocytopenie sévère atteignant son maximum en quatre jours, une anémie bénigne passagère d'une durée de dix jours et une thrombocytopenie. Le rétablissement est prompt (habituellement en moins de 72 heures) et l'animal semble normal au bout d'une semaine environ; la moelle osseuse et le sang peuvent cependant prendre quelque trois semaines avant de se rétablir complètement. Une dose intrapéritonéale de 18,5 mg/kg provoque des convulsions et tue environ 50 % des rats.

Des doses uniques allant jusqu'à 50 mg/kg ont été administrées par voie orale à des rats, et ces derniers se sont rétablis par la suite. Le chlorambucil n'est que partiellement radiomimétique et produit surtout les effets lymphoïdes des rayons X, contrairement à MYLERAN (busulfan) qui produit surtout les effets myéloïdes.

Chez l'humain, des doses orales uniques de 20 mg ou plus peuvent entraîner des nausées et des vomissements. Aux doses thérapeutiques, l'effet dépressif sur la moelle osseuse est modéré et rapidement réversible. Les patients souffrant d'un lymphome sont plus sensibles au médicament; dans leur cas, des doses plus faibles sont indiquées et suffisent à produire un effet thérapeutique. Des doses anormalement élevées ou un traitement prolongé dont la dose totale accumulée atteint près de 6,5 mg/kg (environ 450 mg pour un patient) peuvent entraîner une pancytopenie avec possibilité d'altération irréversible de la moelle osseuse. En général, si le médicament est destiné à agir, des doses totales considérablement inférieures suffisent.

Bibliographie

1. Barone C, Cassano A, Astone A. Toxic epidermal necrolysis during chlorambucil therapy in chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer* 1990; 26(11/12):1262.
2. Calamera JC, Morgenfeld MC, Mancini RE, Vilar O. Biochemical changes of the human semen produced by chlorambucil, testosterone propionate and human chorionic gonadotropin administration. *Andrologia* 1979; 11(1):43-50.
3. Catovsky D, Galton DAG. Myelomonocytic leukemia supervening on chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 1971; 1(7697):478-479.
4. Cheviakoff S, Calamera JC, Morgenfeld M, Mancini RE. Recovery of spermatogenesis in patients with lymphoma after treatment with chlorambucil. *J Reprod Fertil* 1973; 33:155-157.
5. Cole SR, Myers TJ, Klatsky AU. Pulmonary disease with chlorambucil therapy. *Cancer* 1978; 41(2):455-459.
6. Daoud D, Tan J, Fox N. Sterile cystitis associated with chlorambucil. *Drug Intell Clin Pharm* 1977; 11:491.
7. De Vita VT. Summary of Symposium. *Cancer Treatm Rep* 1977; 61(6):1223-1227.
8. Enck RE, Bennett JM. Inadvertent chlorambucil overdose in adult. *NY State J Med* 1977; 77(9) :1480-1485.
9. Godard P, Marty JP, Michel FB. Interstitial pneumonia and chlorambucil. *Chest* 1979; 76(4):471-473.
10. Kaye SB, Juttner CA, Smith IE, Barrett A, Austin DE, Peckham MJ et coll. Three years experience with ChIVPP (a combination of drugs of low toxicity) for the treatment of Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1979; 39(2):168-174.
11. Knisley RE, Settupane GA, Albala MM. Unusual reaction to chlorambucil in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatology* 1971; 104(1):77-79.
12. Knopse WH, Loeb V, Jr., Huguley CM, Jr. Bi-weekly chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 33(2):555-562.

13. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(3):271-82.
14. Lawler SD, Lele KP. Chromosomal damage induced by chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Haemat* 1972; 9(6):603-612.
15. Lerner HJ. Acute myelogenous leukemia in patients receiving chlorambucil as long term adjuvant chemotherapy for stage II breast cancer. *Cancer Treatm Rep* 1978; 62(8):1135-1138.
16. Lister TA, Cullen MH, Beard ME, Brearley RL, Whitehouse JM, Wrigley PF et coll. Comparison of combined and single agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type. *Br Med J* 1978; 1(6112):533-537.
17. McElwin TJ, Toy J, Smith E, Peckham MJ, Austin DE. A combination of chlorambucil, vinblastine, procarbazine and prednisolone for the treatment of Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1977; 36(2):276-280.
18. Millard LG, Rajah SM. Cutaneous reaction to chlorambucil. *Arch Dermatology* 1977; 113(9):1298.
19. Moore GE, Bross IDJ, Ausman R, Nadler S, Jones R, Slack N et coll. Effects of chlorambucil (NSC-3088) in 374 patients with advanced cancer. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1968(PT1);52:661-66.
20. Naysmith A, Robson RH. Focal fits during chlorambucil therapy. *Postgrad Med J* 1979; 55(649):806-807.
21. Pietrantonio F, Moriconi L, Torino F, Romano A, Gargovich A. Unusual reaction to chlorambucil: a case report. *Cancer Lett* 1990; 54(3):109-111.
22. Portlock CS, Fischer DS, Cadman E, Lundberg WB, Levy A, Bobrow S et coll. High-dose pulse chlorambucil in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treatment Reports*. 1987;71(11):1029-31.
23. Reimer RR, Hoover R, Fraumeni JF, Jr., Young RC. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *New Engl J Med* 1977; 297(4):177-181.
24. Richter P, Calamera JC, Morgenfeld MC, Kierszenbaum AL, Lavieri JC, Mancini RE. Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer* 1970; 25(5):1026-1030.
25. Robak J, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszynska A et coll. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as firstline therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2000;96 (8):2723-29.

26. Rosenberg SA. Current concepts in cancer: non Hodgkin's lymphoma-selection of treatment on the basis of histological type. *New Engl J Med* 1979; 301(17):924-928.
27. Rosner F. Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy. *Cancer* 1976; 37(2 Suppl):1033-1036.
28. Rubio FA, Jr. Possible pulmonary effects of alkylating agents. *New Engl J Med* 1972; 287(22):1150-1151.
29. Rudd P, Fries JF, Epstein WV. Irreversible bone marrow failure with chlorambucil. *J Rheumatology* 1975; 2(4):421-429.
30. Salloum E, Khan KK, Cooper DL. Chlorambucil induced seizures. *Cancer* 1997;79(5):1009-1013.
31. Sandler RM, Gonsalkorale M. Chronic lymphatic leukemia, chlorambucil and sensorimotor peripheral neuropathy. *Br Med J* 1977; 2(6097) : 1265-1266.
32. Sawitsky A, Boklan BF, Benjamin Z. Drug fever produced by chlorambucil. *NY State J Med* 1971; 71(20):2434-2436.
33. Sieber SM, RH Adamson. Toxicity of antineoplastic agents in man; Chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations and carcinogenic potential. *Adv Cancer Res* 1975; 22:57-155.
34. Stevenson AC, Patel C. Effects of chlorambucil on human chromosomes. *Mutat Res* 1973 18(3):333-351.
35. Stout R, Todd IDH. The treatment of advanced and recurrent Hodgkin's disease with chlorambucil, vinblastine, procarbazine and prednisone in combination. *Cancer Treatm Rev* 1979; 6 Suppl:107-113.
36. Summerfield GP, Taylor PRA, Mounter PJ, Proctor SJ. High-dose chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2002;116(4):781-86.
37. Westin J. Chromosome abnormalities after chlorambucil therapy of polycythaemia vera. *Scand J Haemat* 1976; 17(3):197-204.
38. Williams SA, Makker SP, Grupe WE. Seizures: A significant side effect of chlorambucil therapy. *Pediatric Res* 1977; 11(4):559.
39. Wiltshaw E. Chemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Haematol* 1977; 6(1):223-235.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr LEUKERAN® Comprimés de chlorambucil, U.S.P.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de LEUKERAN® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LEUKERAN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce feuillet plus tard. Alors, **ne le jetez pas** tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LEUKERAN® est utilisé dans le traitement des cancers du sang :

- comme médicament unique pour traiter certaines formes de leucémie
- seul ou en association avec d'autres médicaments pour traiter certains types de lymphome.

Les effets de ce médicament :

LEUKERAN® fait partie d'un groupe de médicaments dits « cytotoxiques ». LEUKERAN® nuit à la croissance des cellules cancéreuses, ce qui entraîne la mort de ces cellules. Le médicament pourrait également avoir des effets sur les cellules saines et causer des effets secondaires.

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

Ne prenez pas LEUKERAN® si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique au chlorambucil ou à un autre ingrédient de LEUKERAN®;
- vous recevez, ou avez reçu récemment, une radiothérapie ou une autre chimiothérapie.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient actif de LEUKERAN® est le chlorambucil.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chaque comprimé de LEUKERAN® renferme les ingrédients inactifs suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, macrogol, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique, silice colloïdale.

La présentation :

Comprimés. Chaque comprimé renferme 2 mg de chlorambucil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LEUKERAN® doit être administré par un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

LEUKERAN® diminue la production de cellules dans le sang, ce qui peut abaisser votre formule sanguine. Celle-ci doit donc être surveillée régulièrement.

LEUKERAN® peut causer une réaction allergique.

LEUKERAN® pourrait nuire à la santé de l'enfant à naître.

LEUKERAN® pourrait causer des cancers secondaires.

LEUKERAN® peut causer une éruption cutanée sévère.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LEUKERAN® si :

- vous avez déjà présenté une hypersensibilité (réaction allergique) à un ingrédient de LEUKERAN®;
- vous avez déjà eu des crises d'épilepsie. LEUKERAN® pourrait accroître votre risque d'avoir des crises d'épilepsie.
- vous êtes enceinte ou si vous avez des chances de le devenir ou, si vous êtes un homme, si vous risquez de concevoir. Il est ESSENTIEL d'utiliser une méthode contraceptive fiable pour éviter une grossesse pendant que vous ou votre partenaire êtes en traitement par LEUKERAN®;
- vous allaitez;
- vous avez été vacciné ou vous prévoyez recevoir un vaccin vivant;
- vous êtes atteint d'une maladie du rein;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie.

En cas d'intervention chirurgicale, vous devez aviser le médecin ou l'anesthésiste que vous prenez LEUKERAN®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pour recevoir le meilleur traitement possible, vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les produits à base de plantes et les médicaments que vous avez achetés sans ordonnance.

Les produits suivants peuvent interagir avec LEUKERAN® :

- phénylbutazone
- vaccins renfermant des micro-organismes vivants

Consultez votre médecin avant de recevoir un vaccin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez prendre votre médicament aux moments prévus, en suivant à la lettre les directives de votre médecin. Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne pas couper, écraser ou croquer les comprimés.

De temps à autre pendant votre traitement par LEUKERAN[®], votre médecin ordonnera une analyse de sang. Ce test a pour but de vérifier le taux de cellules dans votre sang; s'il y a lieu, votre médecin modifiera la dose de votre médicament.

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous, et seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Surdose :

Si vous prenez une dose trop forte de LEUKERAN[®] ou si quelqu'un d'autre prend votre médicament par accident, n'attendez pas : communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le service des urgences de l'hôpital le plus proche, ou encore avec votre centre antipoison.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien. NE DOUBLEZ PAS la dose suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, LEUKERAN[®] peut occasionner des effets secondaires. Voici les effets secondaires les plus fréquents de LEUKERAN[®] :

- Une baisse temporaire du nombre de nouvelles cellules sanguines et de cellules de la moelle osseuse produites par votre corps, en particulier d'un type de globules blancs dont votre corps a besoin pour prévenir et combattre les infections.
- Vous pourriez faire pendant quelque temps de l'anémie, être fatigué(e) ou vous pourriez remarquer qu'il faut plus de temps pour qu'une blessure mineure arrête de saigner.

De plus, LEUKERAN[®] pourrait causer les effets secondaires suivants :

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Ulcères de la bouche
- Arrêt des menstruations chez la femme. Réduction ou arrêt

de la production du sperme chez l'homme.

- Réactions allergiques comme une difficulté à respirer, une enflure des paupières et de la bouche (voir EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE)

Pendant votre traitement par LEUKERAN[®], prévenez votre médecin si :

- vous avez mal au cœur, vous vomissez, vous avez la diarrhée ou vous avez des ulcères dans la bouche;
- vous remarquez des signes de jaunisse (coloration jaunâtre du blanc des yeux ou de la peau);
- vous ressentez une fatigue anormale ou vous présentez des signes d'éruption cutanée, de fièvre ou d'infection (p. ex., une cystite);
- vous avez un bleu ou des saignements sans raison;
- vous avez une convulsion;
- vous avez une toux persistante ou vous êtes continuellement essoufflé;
- vous ressentez un engourdissement ou une faiblesse musculaire;
- vous avez des mouvements saccadés involontaires.

Avertissez votre pharmacien ou votre médecin si vous présentez tout autre symptôme inexplicé qui n'apparaît pas dans la liste ci-dessus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien
Rare	Réaction allergique immédiate et symptômes comme enflure de la bouche, de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire, accélération de la fréquence cardiaque		✓
	Jaunisse (coloration jaunâtre du blanc des yeux ou de la peau)	✓	
	Essoufflement de plus en plus sévère	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si LEUKERAN® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone (numéro sans frais) : 866-234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : 866-678-6789
 en ligne : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index_f.html
 par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par courrier :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Division de l'information sur l'innocuité
 et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Les comprimés de LEUKERAN® doivent être conservés dans un endroit sécuritaire, à une température de 2 à 8 °C.
- Garder hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>
 ou en communiquant avec le promoteur,
 GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga (Ontario)
 L5N 6L4
 1 800 387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 29 octobre 2008

©2008 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® LEUKERAN est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.