

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMatulane^{MD}

Chlorhydrate de procarbazine

Capsules de 50 mg

USP

Agent antinéoplasique

Leadiant Biosciences, Inc.
2000, route Ellesmere, bureau 16
Scarborough, Ontario
M1H 2W4

DATE DE RÉDACTION :
09 août 2017

Numéro de contrôle: 206969

^{MD} Marque de commerce déposée

TABLE DES MATIÈRES

SECTION 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	10
ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	11
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
SECTION II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
TOXICOLOGIE	13
RÉFÉRENCES	15
SECTION III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	18

Pr Matulane^{MD}

Chlorhydrate de procarbazine

SECTION I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

AVERTISSEMENT

LE PRODUIT MATULANE^{MD} (CHLORHYDRATE DE PROCARBAZINE) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI DOIT ÊTRE UTILISÉ SEULEMENT PAR LES MÉDECINS AYANT DE L'EXPÉRIENCE AVEC LES ANTICANCÉREUX CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES (VOIR LA SECTION « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »). IL CONVIENT D'EFFECTUER RÉGULIÈREMENT UNE NUMÉRATION GLOBULAIRE ET UNE ÉPREUVE DE LA FONCTION RÉNALE ET HÉPATIQUE. CESSER L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT EN CAS DE DÉPRESSION DE LA MOELLE OSSEUSE OU D'ANOMALIE DE LA FONCTION RÉNALE OU HÉPATIQUE. LES CAPSULES NE DOIVENT PAS ÊTRE OUVERTES.

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/Force	Ingrédients non médicinaux ayant une importance clinique
Orale	Capsule de 50 mg	Sans objet. <i>Pour une liste complète, se référer à la section « Formes pharmaceutiques, composition et emballage ».</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le produit Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) est recommandé pour utilisation conjointe avec d'autres anticancéreux dans le traitement de la maladie de Hodgkin en phase 3 et 4. Matulane^{MD} est utilisé dans le cadre du régime MOPP (méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone).

Matulane^{MD} s'est également révélé efficace seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques pour induire la régression de divers types de tumeurs tels que les lymphomes et les gliomes, mais il n'y a pas à ce jour assez de renseignements à ce sujet pour justifier une recommandation particulière.

CONTRE-INDICATIONS

- hypersensibilité à la procarbazine ou à tout autre composant du produit.
- réserve de moelle inadéquate démontrée par une ponction de la moelle osseuse. Il faut dûment tenir compte de cette insuffisance possible de la moelle osseuse chez chaque patient atteint de leucopénie, de thrombocytopénie ou d'anémie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Matulane (chlorhydrate de procarbazine) doit être prescrit par un professionnel des soins de santé qualifié et expérimenté dans l'usage de médicaments chimiothérapeutiques anticancéreux. Les effets secondaires d'intérêt clinique associés à l'utilisation du traitement comprennent :

- **Risque à long terme de leucémie aiguë, de myélodysplasie et d'apparition d'un autre type de cancer**
- **Infertilité**
- **Neuropathie**
- **Inhibition de la MAO (monoamine oxydase)**

Le régime MOPP n'est pas recommandé pour le traitement des patients CS I-II ayant reçu un pronostic favorable.

Général :

Il est recommandé que Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) soit administré par ou sous la supervision de personnes expérimentées dans l'emploi d'agents antinéoplasiques puissants. Des installations cliniques et de laboratoire adéquates doivent être accessibles afin d'assurer un bon suivi du traitement.

Pour réduire au minimum la dépression du système nerveux central et une potentialisation de l'action du médicament, il faut faire preuve de prudence dans l'utilisation des barbituriques, des antihistaminiques, des narcotiques, des agents hypotenseurs ou des phénothiazines.

Il faut s'abstenir d'employer de l'alcool éthylique en raison de la possibilité d'une réaction de type disulfirame.

En raison du fait que Matulane^{MD} présente certaines propriétés inhibitrices sur la monoamine oxydase, il faut éviter les médicaments sympathomimétiques, les antidépresseurs tricycliques, notamment le chlorhydrate d'amitriptyline et le chlorhydrate d'imipramine, et d'autres médicaments, suppléments alimentaires (par ex. le ginseng) et aliments connus pour leur réaction aux inhibiteurs de la monoamine oxydase en raison de leur haute teneur en tyramine ou d'autres propriétés physiologiques. Les concentrations importantes de tyramine se retrouvent principalement dans les aliments vieillis ou fermentés afin d'en accentuer la saveur. Faites

attention aux fromages, aux extraits de levure ou de viande, aux fèves ou aux gousses à gros pois, à la viande fumée ou marinée, à la volaille, au poisson, aux saucisses fermentées (mortadelle, pepperoni, salami, saucisson d'été) ou à toute autre viande non fraîche, ou à tout fruit séché ou très mûr. Parmi les autres phénomènes de toxicité communs aux dérivés de l'hydrazine, on compte l'hémolyse et l'apparition de corps d'inclusion de Heinz-Ehrlich dans les érythrocytes.

Si la radiothérapie ou un agent chimiothérapeutique présentant des propriétés de dépression de la moelle ont été utilisés, une période d'arrêt d'un mois ou plus de ces traitements est recommandée avant d'entreprendre un traitement avec du Matulane^{MD}. La durée de cette période peut également être déterminée par la présence de preuves de guérison de la moelle osseuse observées lors d'examen en série de la moelle osseuse.

Il faut cesser rapidement d'administrer le médicament en cas d'apparition de l'un des symptômes suivants :

- les signes et les symptômes indiquant une altération du fonctionnement du système nerveux central, comme les paresthésies, les neuropathies ou la confusion;
- la leucopénie, soit une numération leucocytaire inférieure à 4 000 unités;
- la thrombocytopénie, soit une numération plaquettaire inférieure à 100 000 unités;
- la réaction d'hypersensibilité;
- la stomatite; il faut interrompre le traitement dès la première petite ulcération ou zone délimitée de douleur persistante dans la zone de la cavité buccale;
- la diarrhée, soit les selles fréquentes ou liquides.
- l'hémorragie ou les tendances au saignement.

Le traitement peut être repris, à la discrétion du médecin, après que l'évaluation clinique et les études de laboratoire appropriées ont montré que les effets indésirables toxiques ont disparu.

Carcinogénèse et mutagenèse :

Des cas de nouvelle malignité non lymphoïde, y compris le cancer du poumon et la leucémie myélocytaire aiguë, ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Hodgkin et traités à la procarbazine combinée à d'autres agents chimiothérapeutiques ou à la radiothérapie. Les risques de cancer du poumon secondaire causé par le traitement semblent être décuplés par l'usage du tabac. Selon le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), il existe des « preuves suffisantes » de la carcinogénicité humaine du chlorhydrate de procarbazine lorsqu'il est administré dans le cadre de régimes intensifs comprenant d'autres agents antinéoplasiques, mais il n'existe pas suffisamment de preuves de carcinogénicité chez les humains à qui on administre le chlorhydrate de procarbazine seul.

Les résultats d'une étude internationale effectuée auprès de patients atteints de la maladie de Hodgkin ont révélé l'existence de risques statistiquement élevés de leucémie myéloïde aiguë à la suite des traitements contre la maladie de Hodgkin sur une période de 30 ans [Schonfeld, 2006]. Des patients ayant survécu pendant un an à la maladie de Hodgkin (N = 35 511) ont été identifiés dans 14 registres sur le cancer basés sur la population dans des pays nordiques et en Amérique du Nord, du 1^{er} janvier 1970 au 31 décembre 2001. Au total, 217 survivants de la maladie de Hodgkin ont reçu un diagnostic de LMA. Le risque absolu excédentaire de LMA a

statistiquement diminué de façon importante après 1984 (de 7 à 4,2 et de 16,4 à 9,9 respectivement dans les groupes d'âge « moins de 35 ans » et « 35 ans et plus »); cela peut être associé à des modifications apportées à la chimiothérapie. Des études analytiques comprenant des données détaillées sur le traitement sont nécessaires pour établir la corrélation entre ces diminutions et les changements apportés aux traitements, et pour mieux comprendre les risques à long terme de LMA suite à la maladie de Hodgkin.

La carcinogénicité du chlorhydrate de procarbazine chez les animaux et la mutagénicité dans les systèmes de test a été observée dans un certain nombre d'études (voir « Toxicologie »).

Hématologique :

Des cas de leucopénie et de thrombocytopénie ont été signalés chez des patients en cours de traitement avec du Matulane^{MD}. Il faut effectuer des numérations plaquettaires et leucocytaires avant chaque nouveau cycle.

Hépatique/Rénal :

Une toxicité induite peut se produire si Matulane^{MD} est utilisé chez des patients atteints de déficience rénale ou hépatique. Dans des circonstances appropriées, une hospitalisation en début de traitement doit être prise en considération.

Le métabolisme de la procarbazine s'appuie sur la transformation hépatique et sur l'élimination rénale. Par conséquent, des modifications à la posologie peuvent s'avérer nécessaires chez les patients dont les fonctions rénale ou hépatique sont déficientes.

Fonction sexuelle/reproductive :

Il existe un facteur de risque indépendant d'insuffisance ovarienne aiguë et d'aménorrhée aiguë chez les femmes ayant été exposées à la procarbazine. Des réactions d'azoospermie prolongées provoquant l'infertilité masculine associées à l'administration de procarbazine en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques ont été signalées.

Les études d'usage sur la fertilité et la reproduction chez les animaux de laboratoire n'ont pas été effectuées avec du chlorhydrate de procarbazine (voir « Toxicologie »).

Patients présentant des conditions particulières :

Grossesse : Le chlorhydrate de procarbazine peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Bien qu'il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée au sujet du chlorhydrate de procarbazine chez les femmes enceintes, il existe des rapports sur certains cas de malformations chez la progéniture de femmes ayant été exposées au chlorhydrate de procarbazine combiné avec d'autres agents antinéoplasiques au cours de la grossesse. La procarbazine est tératogène, mutagène et carcinogène. Matulane^{MD} ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'utilisation de ce médicament pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte au cours de son traitement avec ce médicament, on doit informer la patiente de l'existence de risques

potentiels pour le fœtus. On doit déconseiller aux femmes en âge de procréer de tomber enceintes.

Le chlorhydrate de procarbazine s'est avéré être tératogène au cours d'études effectuées chez les animaux (voir « Toxicologie »). Le chlorhydrate de procarbazine n'a pas fait l'objet d'études adéquates chez l'animal quant à ses effets sur le développement périnatal et post-natal. Toutefois, des tumeurs neurogènes ont été observées dans la progéniture lors d'études effectuées chez les animaux (voir « Toxicologie »).

Mères allaitantes : On ignore si Matulane^{MD} est excrété dans le lait humain. En raison du potentiel d'oncogénicité du chlorhydrate de procarbazine démontré dans le cadre d'études effectuées chez les animaux, les mères doivent s'abstenir d'allaiter pendant leur traitement.

Usage pédiatrique : Aucune étude prospective contrôlée appropriée n'a été effectuée auprès des enfants. On a signalé quelques cas de toxicité induite mise en évidence par des tremblements, des comas et des convulsions. Une posologie individualisée s'impose donc. Il est obligatoire d'assurer une surveillance extrêmement étroite.

Surveillance et études en laboratoire :

Les données de laboratoire de référence doivent être obtenues avant le début du traitement. Il faut surveiller étroitement, au moins tous les trois ou quatre jours, le statut hématologique, en se fiant au taux d'hémoglobine, au taux d'hématocrite, à la numération leucocytaire, à la formule leucocytaire, à la numération réticulocytaire et à la numération plaquettaire. Une dépression de la moelle osseuse survient souvent de deux à huit semaines après le début du traitement. En cas de leucopénie, il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient afin de lui administrer un traitement propre à prévenir une infection généralisée.

L'évaluation des fonctions rénale et hépatique est indiquée avant l'instauration du traitement. L'analyse de l'urine et la mesure des transaminases, de la phosphatase alcaline et de l'azote uréique du sang doivent être effectuées au moins une fois par semaine.

Dans le cadre des examens de routine, il faut procéder de façon régulière à des examens pulmonaires cliniques, y compris une auscultation, et à une évaluation de la toxicité pulmonaire (toux, dyspnée).

Renseignements pour les patients : Les patients doivent s'abstenir de consommer des boissons alcooliques pendant leur traitement avec du Matulane^{MD} en raison de la possibilité d'une réaction de type Antabuse (disulfirame). Ils doivent également être prévenus contre les aliments à teneur élevée en tyramine, comme le vin, le yogourt, le fromage fait et les bananes. Il faut éviter les préparations médicamenteuses en vente libre qui contiennent des antihistaminiques, des médicaments sympathomimétiques ou des antidépresseurs tricycliques (par ex. le chlorhydrate d'amitriptyline ou le chlorhydrate d'imipramine). Il faut aussi avertir les patients sous Matulane^{MD} de s'abstenir d'utiliser tout médicament sur ordonnance sans avoir d'abord obtenu l'avis et le consentement de leur médecin. Il faut en outre inciter les patients à renoncer au tabac.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lorsqu'on administre des anticancéreux chimiothérapeutiques, les effets indésirables sont non seulement courants, mais il faut s'attendre à ce qu'ils apparaissent, et ils servent de fait à déterminer la posologie et la durée d'administration du médicament; Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) ne fait pas exception quant à la toxicité.

Les effets indésirables suivants ont été observés autant par le biais d'expériences indésirables lors d'essais cliniques que du suivi après commercialisation.

Les effets indésirables les plus sérieux sont la leucopénie, la thrombopénie et toutes sortes d'effets neurologiques, notamment l'inhibition de la monoamine-oxydase.

Les effets indésirables les plus souvent signalés sont les nausées et les vomissements. La leucopénie, l'anémie et la thrombopénie apparaissent souvent.

Autres réactions indésirables groupées par appareil organique :

Appareil sanguin : Immunosuppression, pancytopénie, éosinophilie, anémie hémolytique, tendances hémorragiques, notamment les pétéchies, le purpura, l'épistaxis et l'hémoptysie; la thrombose, notamment pulmonaire, veineuse profonde et mésentérique.

Appareil gastro-intestinal : Dysfonction hépatique, ictère, stomatite, ascites, hématurie, méléna, diarrhée, dysphagie, anorexie, douleur abdominale, constipation et sécheresse de la bouche, pancréatite.

Appareil nerveux : Coma, convulsions, neuropathie, ataxie, paresthésie, nystagmus, atténuation des réflexes, chutes, pied tombant, céphalées, étourdissements, agitation et évanouissement.

Appareil cardiovasculaire : Hypotension, tachycardie, syncope, hypertension, angine, péricardite, cardiotoxicité, syndrome de type Raynaud.

Appareil oculaire : Hémorragie rétinienne, œdème papillaire, photophobie, diplopie, incapacité à focaliser.

Appareil respiratoire : Pneumonite, épanchement pleural, toux, pneumonie, toxicité pulmonaire.

Appareil cutané : Herpès, dermatite, prurit, alopecie, hyperpigmentation, éruption cutanée, urticaire, bouffées vasomotrices, photosensibilité, syndrome de Lyell, nécrolyse épidermique toxique.

Appareil immunitaire : Réactions allergiques généralisées.

Appareil génito-urinaire : Hématurie, mictions fréquentes, nycturie, néphrite.

Appareil locomoteur : Douleur, y compris la myalgie et l'arthralgie; tremblements, ostéonécrose.

Appareil psychique : Hallucinations, dépression, appréhension, nervosité, confusion, cauchemars, insomnie.

Appareil endocrinien : Insuffisance ovarienne aiguë, aménorrhée aiguë, gynécomastie chez les garçons pré-pubères et chez les garçons à puberté précoce.

Divers : Infections intercurrentes, perte d'audition, pyrexie, sudation, diaphorèse, léthargie, faiblesse, fatigue, œdème, frissons, trouble de l'élocution, enrouement, somnolence.

Les tumeurs non lymphoïdes secondaires, y compris le cancer du poumon, la leucémie myélocytaire aiguë et la myélosclérose maligne, ainsi que l'azoospermie, ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Hodgkin et traités avec de la procarbazine en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques ou avec une radiothérapie. Les risques de cancer du poumon secondaire causé par le traitement semblent être décuplés par l'usage du tabac.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) est utilisé en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. Une toxicité accrue peut survenir, ayant des effets en particulier sur la moelle osseuse, l'appareil sanguin et l'appareil gastro-intestinal (voir « Mises en garde et précautions »).

Interactions du produit avec d'autres médicaments

Une dépression du système nerveux central et une potentialisation peuvent survenir lorsque le produit est associé à des barbituriques, à des antihistaminiques, à des narcotiques, à des agents hypotensifs, à des phénothiazines, à des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou à des inhibiteurs de catéchol-o-méthyltransférase (COMT). Matulane peut interférer avec l'absorption de la digoxine. Les effets des antidiabétiques et de la lévodopa peuvent être accentués par Matulane. L'utilisation conjointe de Matulane et de carbamazépine peut augmenter la sensibilité à Matulane. On doit éviter l'usage concomitant de ces médicaments avec Matulane.

Matulane^{MD} présente aussi une propriété inhibitoire de la monoamine-oxydase. Les médicaments sympathomimétiques et les antidépresseurs tricycliques peuvent interagir avec Matulane^{MD}, causant des réactions d'hypertension (voir « Mises en garde et précautions »).

Interactions du produit avec les aliments

Les suppléments alimentaires ou les aliments connus pour leur réaction aux inhibiteurs de la monoamine oxydase en raison de leur teneur élevée en tyramine ou d'autres propriétés physiologiques doivent être évités (voir « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »). Les réactions communes comprennent les céphalées, les bouffées vasomotrices, les palpitations, la nausée et les vomissements, et l'hypertension.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) ne doit être utilisé que par des médecins ayant de l'expérience avec les anticancéreux chimiothérapeutiques.

Dans le cadre de régimes MOPP (méchloréthamine, vincristine et prednisone) et c-MOPP (cyclophosphamide, méchloréthamine, vincristine et prednisone), Matulane^{MD} est administré de façon orale à raison d'une dose de 100 mg par m² par jour pendant quatorze jours, toutes les quatre semaines.

Cesser d'utiliser ce médicament dès que des signes de toxicité hématologique ou d'un autre type apparaissent (voir « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ») et ce, jusqu'à la guérison. Après diminution des effets secondaires toxiques, le traitement peut être repris à la discrétion du médecin, en fonction des résultats des évaluations cliniques et des études de laboratoire appropriées.

SURDOSAGE

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage de Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) donne lieu aux manifestations suivantes : nausées, vomissements, entérite, diarrhée, hypotension, tremblements, convulsions et coma. Le traitement doit consister soit à administrer un émétique, soit à procéder à un lavage gastrique. Les mesures de soutien générales, notamment l'administration de liquides intraveineux, sont conseillées. Étant donné que l'effet toxique principal du chlorhydrate de procarbazine s'exerce sur le sang et le foie, il faut procéder fréquemment à une numération globulaire et à une épreuve de la fonction hépatique chez les patients durant toute la période de rémission et pendant au moins deux semaines par la suite. S'il se présente des anomalies au cours des investigations en cause, il faut prendre immédiatement les mesures appropriées pour assurer la correction et la stabilisation de ces fonctions.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) est l'un des dérivés de la méthylhydrazine dont on a montré l'effet antinéoplasique contre la maladie de Hodgkin. Le mode d'action cytotoxique de Matulane^{MD} n'a pas encore été clairement défini, mais il semblerait, d'après certains résultats, que l'effet bénéfique du médicament serait lié à l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN. Aucune résistance croisée avec d'autres agents chimiothérapeutiques, avec la radiothérapie ou avec les stéroïdes n'a été démontrée.

Pharmacocinétique :

Le chlorhydrate de procarbazine se métabolise principalement dans le foie et dans les reins. Le médicament semble s'auto-oxyder à l'azo-dérivé lors de la libération de peroxyde d'hydrogène. L'azo-dérivé s'isomériser pour former l'hydrazone, que l'hydrolyse qui s'en suit divise en dérivé de benzylaldéhyde et en méthylhydrazine. La méthylhydrazine est alors dégradée en CO₂ et en CH₄, et possiblement en hydrazine, tandis que l'aldéhyde est oxydé en acide *N*-isopropyltéréphthalamique, qui est excrété dans l'urine. Le chlorhydrate de procarbazine est absorbé rapidement et complètement. À la suite d'une administration par voie orale de 30 mg de chlorhydrate de procarbazine étiqueté ¹⁴C, les concentrations radioactives maximales dans le plasma ont été atteintes en soixante minutes.

À la suite d'injections intraveineuses, la demi-vie plasmatique du chlorhydrate de procarbazine est d'environ dix minutes. Environ 70 % de la radioactivité est excrétée dans l'urine sous la forme d'acide *N*-isopropyltéréphthalamique dans vingt-quatre heures suivant l'administration par voie orale ou intraveineuse du chlorhydrate de procarbazine étiqueté ¹⁴C.

Le chlorhydrate de procarbazine traverse la barrière hémato-encéphalique et se stabilise rapidement entre le plasma et le liquide céphalorachidien après une administration par voie orale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) doit être entreposé à une température de 15 à 30°C dans un contenant fermé hermétiquement et résistant à la lumière.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

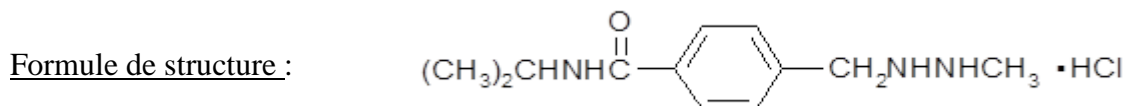
Les procédures relatives à la manipulation adéquate et à l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être suivies. De nombreuses directives ont été publiées à ce sujet. Les patients et les fournisseurs de soins doivent s'abstenir d'ouvrir ou d'écraser les capsules. Ne pas prendre de Matulane^{MD} si la capsule est brisée. Garder hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Capsules de Matulane^{MD} (chlorhydrate de procarbazine) : 100 capsules de gélatine ivoire de format n° 2 renfermant 50 mg de procarbazine sous forme de chlorhydrate de procarbazine dans une bouteille de plastique. Ingrédients inactifs (en ordre alphabétique) : amidon de maïs, gélatine, mannitol, méthylparabène, sorbate de potassium, propylparabène, jaune de quinoléine WS, jaune soleil FCF, talc et dioxyde de titane.

SECTION II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES



Formule moléculaire : C₁₂H₁₉N₃O•HCl

Poids moléculaire : 257,76

Nom chimique : *N*-isopropyl-alpha-(2-methylhydrazino)-*p*-toluamide sous forme de monochlorhydrate.

Apparence : Substance cristalline de couleur blanche à jaune pâle.

Solubilité : Soluble, mais instable dans l'eau et les solutions aqueuses.

ESSAIS CLINIQUES

Il n'existe pas de données relatives à des essais cliniques effectués par le promoteur primaire. Toutefois, pour des renseignements concernant l'efficacité sur la maladie de Hodgkin, on peut se référer à la littérature publiée, comme :

Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V, Gianni AM, Valagussa Survival in Hodgkin's disease patients--report of 25 years of experience at the Milan Cancer Institute. Eur J Cancer. 2005 May;41(7):998-1006. Epub 2005 Feb 24.

Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, DeVita VT Jr. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1986 Sep; 4(9):1295-306.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La procarbazine est un agent antinéoplasique exerçant son action sur des sites multiples. Elle appartient à la catégorie des agents N-méthyl anti-tumeur, qui sont des promédicaments inactifs et qui nécessitent une conversion à des métabolites tumorostatiques actifs. L'absorption de la procarbazine par voie orale est rapide et complète. La moyenne des maximums de concentration dans le plasma chez les humains est de 12,5 min. Le taux d'élimination de la procarbazine du plasma est élevé. La clairance systémique moyenne, lorsque le produit est administré par voie orale, et la demi-vie d'élimination plasmatique, sont respectivement de 38,8 L/min et de 9,2 min. Des quantités considérables de procarbazine azoïque se retrouvent dans le plasma humain. Les rapports moyens de C_{max} et d'aire sous la courbe de concentration de la procarbazine azoïque et de la procarbazine sont 5,5 et 45,2. La procarbazine est oxydée par la monoamine-oxydase mitochondriale et les iso-enzymes P450, des cytochromes hépatiques microsomaux. La procarbazine azoïque se forme très rapidement à partir de la procarbazine, mais il est éliminé par le plasma beaucoup plus lentement que la procarbazine. Des différences interindividuelles considérables dans le taux de conversion de la procarbazine azoïque devraient avoir une incidence sur l'efficacité thérapeutique anti-tumeur de la procarbazine.

La diffusion du médicament dans les liquides corporels, selon des études effectuées sur des chiens et des hommes, a démontré une équilibration rapide entre le plasma et le liquide céphalorachidien après une administration par voie orale. Des études pharmacologiques ont démontré une excellente absorption gastro-intestinale. La plus grande partie du médicament a été excrétée dans l'urine sous la forme de l'acide N-isopropyl-téréphthalamique, dont une proportion de 25 % à 42 % est apparue dans l'urine pendant les vingt-quatre premières heures après l'administration.

Dans le cadre d'études en laboratoire, on a observé que le chlorhydrate de procarbazine produisait toutes sortes d'effets biologiques. Parmi ceux-ci se trouvaient l'immunosuppression, la tératogenèse, la carcinogenèse, la cytotoxicité avec suppression mitotique et avec dérèglement de la chromatine, ainsi qu'un effet antinéoplasique sur une variété de tumeurs greffées sur des souris et des rats.

Les toxicités principales du produit observées dans le cadre d'études aiguës et chroniques sur des animaux étaient de nature hématologique et incluaient la dépression polynucléaire, la dépression des thrombocytes, l'anémie et l'hémolyse.

La déplétion lymphoïde du système réticulo-endothélial, la dépression des cellules de la moelle, l'atrophie testiculaire et l'ulcération de la membrane muqueuse ont confirmé la cytotoxicité in vivo.

TOXICOLOGIE

La dose létale orale LD_{50} du chlorhydrate de procarbazine chez les lapins et les souris a été estimée respectivement à 150 mg et à 1 300 mg/kg. Un nombre considérable d'études effectuées chez la souris, le rat et le singe ont signalé que le chlorhydrate de procarbazine était carcinogène. On a constaté l'apparition d'adénocarcinomes mammaires chez les rats à la suite de l'administration de chlorhydrate de procarbazine à haute dose. Des études sur la carcinogénicité réalisées avec du chlorhydrate de procarbazine dans les années 1960 ont révélé l'apparition de tumeurs pulmonaires et de leucémie chez les souris à la suite d'une administration unique ou répétée, par voie intrapéritonéale ou orale. Des cas de nouvelle malignité non lymphoïde, y compris le cancer du poumon et la leucémie myélocytaire aiguë, ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Hodgkin et traités à la procarbazine combinée à d'autres agents chimiothérapeutiques ou à la radiothérapie. De récentes découvertes cliniques suggèrent que les risques d'un cancer du poumon secondaire dû au traitement peuvent être décuplés par le tabagisme.

Il a été démontré que le chlorhydrate de procarbazine était mutagène au cours de diverses installations d'essai bactériennes et mammaires.

Le chlorhydrate de procarbazine est tératogène chez le rat lorsqu'il est administré à des doses égales à environ quatre à treize fois la dose thérapeutique maximale recommandée chez l'humain, soit 6 mg/kg/jour. Le chlorhydrate de procarbazine n'a pas fait l'objet d'études adéquates chez l'animal quant à ses effets sur le développement périnatal et post-natal. Toutefois, on a constaté la présence de tumeurs neurogènes dans la progéniture des rates auxquelles on avait administré une injection intraveineuse de 125 mg/kg de chlorhydrate de procarbazine au vingt-deuxième jour de la gestation.

Aucune étude usuelle de segment I sur la fertilité et la reproduction n'a été effectuée chez des animaux avec le chlorhydrate de procarbazine. Toutefois, on peut s'attendre à ce que les composés qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines exercent des effets

préjudiciables sur la gamétogenèse. Par ailleurs, on a signalé une synthèse non planifiée d'ADN dans les testicules de lapins ainsi qu'une diminution de la fertilité chez les souris mâles traitées avec du chlorhydrate de procarbazine.

RÉFÉRENCES

1. Ali NO, Janes W. Malignant myelosclerosis (acute myelofibrosis) - Report of two cases following cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1979;43:1211-1215.
2. Blijleven WG, Vogel E. The mutational spectrum of procarbazine in *Drosophila Melanogaster*. *Mutat Res* 1977;45:47-59.
3. Bollag W. Experimental studies with a methylhydrazine derivative- Ibenzmethylin. In Jelliffe A, Marks J. editors. *Natulan-Ibenzmethylin*. Bristol: John Wright and Sons Ltd; 1965. p.1-8.
4. Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V, Gianni AM, Valagussa P. Survival in Hodgkin's disease patients--report of 25 years of experience at the Milan Cancer Institute. *Eur J Cancer* 2005;41:998-1006. Epub 2005 Feb 24.
5. Brockman H, de Serres F. Mutagenic potency and specificity of procarbazine in the ad-3 forward-mutation test in growing cultures of heterokaryon 12 of *Neurospora crassa*. *Mutat Res* 1991; 246:193-204.
6. Bronzetti G, Zeiger E, Malling H. Genetic toxicity of procarbazine in bacteria and yeast. *Mutat Res* 1979;68:51-58.
7. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1723-8.
8. Chabner BA, Myers C, Oliverio V. Clinical pharmacology of anticancer drugs. *Semin Oncol* 1977;4:165-191.
9. Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. *Advances Teratology* 1968;3:181-237.
10. Clive D, Johnson K, Spector J, Batson A, Brown M. Validation and characterization of the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat Res* 1979;59:61-108.
11. Gatehouse D, Paes D. A demonstration of the in vitro bacterial mutagenicity of procarbazine, using the microtitre fluctuation test and large concentrations of S9 fraction. *Carcinogenesis* 1983; 4:347-352.
12. Hansen J, Christensen L. Drug interactions with oral sulphonylurea hypoglycaemic drugs. *Drugs* 1977; 13:24-34.
13. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. *IARC* 1981;26:311-339.
14. Jones SE, Moore M, Blank N, Castellino R. Hypersensitivity to procarbazine (Matulane®) manifested by fever and pleuropulmonary reaction. *Cancer* 1972;29:498-500.
15. Keidan S. Some aspects of cancer in childhood. *Arch Dis Child* 1967;42:552-559.
16. Kelly MG, Ogara R, Gadekar K, Yancey S, Oliverio V. Carcinogenic activity of a new antitumor agent, N-Isopropyl-a-(2-Methylhydrazino)-p-Toluamide Hydrochloride (NSC-77213). *Cancer Chemotherapy Reports* 1964;39:77-80.
17. Kelly MG, O'gara R, Yancey S, Botkin C. Induction of tumors in rats with procarbazine hydrochloride. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:1027-1051.

18. Klein P, Duriez R, Mermet J, Choisy G, Carle S. Chemotherapy of Hodgkin's disease at Val-De-Grace. *Bull Mensuel Soc Med Militaire Franc* 1967;61:247-262.
19. Komp DM, Britton H, Vietti T, Humphrey G. Response of childhood histiocytosis X to procarbazine. *Cancer Chemo Reports* 1974;58:719-722.
20. Kreis W. Mechanism of action of procarbazine. In: Carter SK, editor. *Proceedings of the Chemotherapy Conference on Procarbazine (Matulane – NSC-77213) - development and application*. Bethesda, Maryland; 1970. p. 35-44.
21. Kuhlmann J. Inhibition of digoxin absorption but not of digitoxin during cytostatic drug therapy. *Arzneim-Forsch* 1982; 32: 698-704.
22. Lee IP, Dixon RL. Effects of procarbazine on spermatogenesis determined by velocity sedimentation cell separation technique and serial mating. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181:219-226.
23. Lee IP, Dixon RL. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of procarbazine. *Mutat Res* 1978;55:1-14.
24. Lehmann D, Huetcau T, Newman N, et al. Pharmacoepidemiology and drug utilization. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 225-229.
25. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, DeVita VT Jr. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:1295-306.
26. Mahfouz M, Abdel-Maguid R, el-Dakhakhny M. Potentiation of the hypoglycaemic action of tolbutamide by different drugs. *Arzneim-Forsch* 1970; 20:120-122.
27. Martin H, Schubert J, Worner W. Methyl-Benzyl-Hydrazine: A new cytostatic agent. Its side effects in vitro and in vivo. *Zetschrift fur Klinische Medizin* 1965;158:299-312.
28. Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Intern Med* 1974;134:219-223.
29. National Cancer Institute. Adult Hodgkin's lymphoma (PDQ): Treatment. Health professional version. [Online] [cited 2005 June 20]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/healthprofessional/>
30. Oliverio VT. Pharmacologic disposition of procarbazine. In: Carter SK, editor. *Proceedings of the Chemotherapy Conference on Procarbazine (Matulane –NSC-77213) – development and application*. Bethesda, Maryland; 1970. p. 19-28.
31. Olweny CL, Mbidde E, Nkwocha J, Magrath I, Ziegler J. Chemotherapy of Hodgkin's disease. *Lancet* 1974;2:1397
32. Pavlov VV, Isaev IG. Allergic reaction to Natulan in a patient with Hodgkin's disease. *Probl Gematol Pereliv Krovi* 1978;23:52-53.
33. Pletsa V, Valavanis C, van Delft J. DNA Damage and mutagenesis induced by procarbazine in lacZ transgenic mice: Evidence that bone marrow mutations do not arise primarily through miscoding by O6-methylguanine. *Carcinogenesis* 1997;18: 2191-2196.
34. Preiss R, Baumann F, Regenthal R, Matthias M. Plasma kinetics of procarbazine and azo-procarbazine in humans. *Anticancer Drugs* 2006;17:75-80.
35. BC Cancer Agency. Procarbazine. [Online]. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPt/Procarbazine.htm>

36. Roeser HP, Stocks A, Smith A. Testicular damage due to cytotoxic drugs and recovery after cessation of therapy. *Aust NZ J Med* 1978;8:250-254.
37. Schilsky R, Shering R, Hubbard S, et al. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's Disease. *Am J Med* 1981;71: 552-556.
38. Schonfeld S, Gilbert E, Dores G, Hodgson D, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: A population based study of 35511 patients. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98: 215-218.
39. Schrader M, Heicappell R, Muller M, et al. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie* 2001; 24: 326-330.
40. Schwartz DE, Bollag W, Obrecht P. Distribution and excretion studies of procarbazine in animals and man. *Arzneim-Forsch* 1967;17:1389-1393.
41. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 3rd ed. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 1980. p. 1.
42. Sieber SM, Correa P, Dalgard D, Adamson R. Carcinogenic and other adverse effects of procarbazine in nonhuman primates. *Cancer Res* 1978;38:2125-2132.
43. Smith KL, Johnson D, Hustu O, Pratt C, Fleming I, Holton C. Concurrent chemotherapy and radiation therapy in the treatment of childhood and adolescent Hodgkin's disease. *Cancer* 1974;33:38-46.
44. Suter W. Mutagenicity of procarbazine for V79 Chinese hamster fibroblasts in the presence of various metabolic activation systems. *Mutagenesis* 1987;2:27-32.
45. Swerdlow A, Schoemaker M, allerton R, Harwich A, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease: A nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol* 2001;19: 1610-18.
46. Todd ID. Natulan in management of late Hodgkin's disease, other lymphoreticular neoplasms and malignant melanoma. *BMJ* 1965;1:628-631.
47. Travis L, Gospodarowicz M, Curtis R, Clarke E, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-92.
48. USP DI. Drug information for the health care professional. USP DI Volume I. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex; 2005.
49. Witt K, Bishop J. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res* 1996; 355: 209-234.
50. Witte S, Martin H, Schubert J. Experiments with preparations. On the cytostatic therapy with a methylhydrazine derivate. *Schweiz Med Wschr* 1966;96:93-99.
51. Zbinden G. Unscheduled DNA synthesis in the testis, a secondary test for the evaluation of chemical mutagens. *Arch Toxicol* 1980;46:139-149.

SECTION III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Matulane^{MD}**

Capsules de chlorhydrate de procarbazine

Ce dépliant est la 3e partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée lors de l'approbation commerciale de Matulane^{MD} au Canada et a été conçu spécialement pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne vous donnera pas tous les renseignements sur Matulane^{MD}. Communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

- Infertilité
- Neuropathie (lésions nerveuses)
- Inhibition de la monoamine oxydase (MAO)

Le régime MOPP n'est pas recommandé pour le traitement des phases précoces de la maladie de Hodgkin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce pour quoi ce médicament est utilisé :

Matulane est utilisé pour l'utilisation conjointe avec d'autres anticancéreux dans le traitement de la maladie de Hodgkin en phase 3 et 4. Matulane est utilisé dans le cadre du régime MOPP (moutarde azotée, vincristine, procarbazine, prednisone).

Comment il agit :

On croit que Matulane^{MD} agit en tuant rapidement les cellules en division rapide, comme les cellules cancéreuses.

Les cas dans lesquels on ne devrait pas l'utiliser :

- allergie au chlorhydrate de procarbazine ou tout autre ingrédient contenu dans Matulane^{MD}.
- numération globulaire faible (dépression de la moelle osseuse).

Son ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de procarbazine

Ses ingrédients non médicamenteux :

amidon de maïs, gélatine, mannitol, méthylparabène, sorbate de potassium, propylparabène, jaune de quinoléine WS, jaune soleil FCF, talc et dioxyde de titane.

Sa forme pharmaceutique :

Matulane^{MD} est offert sous forme de capsules. Chaque capsule renferme 50 mg de procarbazine, sous forme de chlorhydrate de procarbazine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce produit doit être prescrit et manipulé par un médecin expérimenté dans l'usage d'anticancéreux.

Les effets secondaires graves associés à l'utilisation de Matulane comprennent :

- Risque à long terme de leucémie aiguë (cancer du sang), de myélodysplasie (diminution de la production de cellules sanguines) et d'apparition d'un autre type de cancer

Avant d'utiliser Matulane^{MD}, communiquez avec votre médecin si une des situations suivantes s'applique à vous :

- vous éprouvez ou avez éprouvé de la sensibilité ou une réaction allergique à Matulane^{MD} ou à tout autre composant contenu dans celui-ci.
- votre numération globulaire est faible en raison de problèmes de la moelle osseuse.
- vous souffrez d'une maladie rénale ou hépatique.
- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte, ou vous allaitez.

Matulane^{MD} peut provoquer la stérilité chez l'homme et la ménopause chez la femme.

Matulane^{MD} peut altérer le sperme et nuire à votre bébé pendant la grossesse. Des méthodes contraceptives efficaces doivent être employées lors d'un traitement avec du Matulane^{MD}.

Ne fumez pas, car Matulane^{MD} peut augmenter le risque de contracter le cancer du poumon chez les fumeurs.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avisez votre médecin de tous les médicaments ou supplémentaires que vous prenez. La posologie de votre médicament pourrait en être affectée. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer à prendre tout nouveau médicament ou supplément alimentaire. Matulane^{MD}, s'il est utilisé en association avec des barbituriques, des antihistaminiques, des narcotiques, des agents hypotenseurs ou des phénothiazines, peut causer une dépression du système nerveux central, soit un ralentissement des fonctions normales du cerveau, et accroître l'effet de ces médicaments. Matulane^{MD} peut interférer avec l'absorption de la digoxine. Les effets des antidiabétiques et de la lévodopa peuvent être accentués par l'usage de Matulane^{MD}. L'utilisation conjointe de Matulane^{MD} et de carbamazépine peut augmenter la sensibilité à Matulane^{MD}. Matulane^{MD} a également un effet inhibitoire sur la monoamine-oxydase. Les suppléments alimentaires (par ex. le ginseng) et les

aliments connus pour leur réaction aux inhibiteurs de la monoamine oxydase doivent être évités.

Les médicaments sympathomimétiques, comme les médicaments contre le rhume, et les antidépresseurs tricycliques peuvent avoir une interaction avec Matulane^{MD} et causer une hausse de la tension artérielle.

L'alcool peut interagir avec Matulane^{MD} en causant des bouffées vasomotrices, des céphalées ou la sudation. Ne buvez pas d'alcool, ni de bière ni de vin à teneur réduite en alcool ou sans alcool en cours de traitement avec du Matulane^{MD}.

Évitez les aliments contenant une substance nommée tyramine, car celle-ci peut interagir avec Matulane^{MD}. Les réactions communes incluent les céphalées, les rougissements du visage, les palpitations, les nausées et les vomissements ou l'augmentation de la pression artérielle. Ne consommez pas d'aliments à teneur élevée en tyramine; celle-ci se retrouve principalement dans les aliments vieilliss ou fermentés afin d'en accentuer la saveur. Faites attention aux fromages, aux extraits de levure ou de viande, aux féveroles ou aux gousses à gros pois, à la viande fumée ou marinée, à la volaille, au poisson, aux saucisses fermentées (mortadelle, pepperoni, salami, saucisson d'été) ou à toute autre viande non fraîche, ou tout fruit séché ou très mûr. Ne consommez pas d'aliments ou de boissons renfermant de grandes quantités de caféine, comme le chocolat, le café, le thé ou le cola.

Discutez avec votre médecin au sujet des aliments qui contiennent de la tyramine afin d'obtenir une liste complète.

USAGE ADÉQUAT DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement selon les buts du traitement, les médicaments que vous prenez et la réaction de votre corps à ces médicaments.

Matulane^{MD} est généralement administré par cycles, lesquels comprennent des périodes de repos entre les traitements. Les périodes de repos permettent à votre corps de créer des cellules saines et de regagner des forces jusqu'au traitement suivant.

Il est primordial de prendre Matulane^{MD} exactement tel que prescrit par votre médecin. Assurez-vous de comprendre les instructions.

N'ouvrez ni n'écrasez les capsules. Ne prenez pas de Matulane^{MD} si la capsule est brisée.

Surdosage :

Ne prenez pas plus que la dose prescrite (voir « Dose manquée » ci-dessous). Les symptômes possibles d'un surdosage sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, la pression artérielle faible, les tremblements, les convulsions et le coma. Communiquez avec votre centre antipoison pour obtenir des renseignements et de l'information de gestion.

Dose manquée :

Si vous manquez une dose de Matulane^{MD}, prenez-la aussitôt que possible dans les douze heures suivant la dose manquée. S'il s'est écoulé plus de douze heures depuis la dose manquée, sautez cette dose et prenez les doses suivantes selon les horaires habituels. Communiquez avec votre médecin pour toute question concernant

les doses manquées.

EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT LES GÉRER

Lorsqu'on administre des anticancéreux chimiothérapeutiques, les effets indésirables sont non seulement courants, mais il faut s'attendre à ce qu'ils apparaissent, et ils servent de fait à déterminer la posologie et la durée d'administration du médicament.

Les effets secondaires les plus graves sont associés à des changements relatifs à la numération globulaire et à toutes sortes d'effets sur le système nerveux, comme une sensation de chatouillement, d'engourdissement, ou la confusion.

Les effets indésirables les plus souvent signalés sont les nausées et les vomissements. Les changements relatifs à la numération globulaire se produisent fréquemment.

Les effets secondaires suivants ont aussi été signalés : infection ou capacité réduite à combattre l'infection, saignements excessifs, caillots sanguins, changements relatifs à la fonction hépatique, coma, convulsions (crises d'épilepsie), céphalées, problèmes nerveux ou réflexes, pression artérielle faible ou élevée, douleurs thoraciques, lésions cardiaques, changements dans l'acuité visuelle, toux, infections ou lésions pulmonaires, réactions cutanées (parfois graves), réactions allergiques, problèmes urinaires, douleur, faiblesse, dépression, nervosité, cauchemars, fièvre, sudation, frissons et hallucinations.

Consultez votre médecin immédiatement si vous éprouvez un des effets secondaires suivants :

- Signes ou symptômes relatifs au système nerveux central, comme le chatouillement, l'engourdissement ou la confusion
- Numération leucocytaire réduite
- Numération plaquettaire réduite
- Réactions allergiques
- Première petite ulcération ou zone délimitée de douleur persistante dans la zone de la cavité buccale
- Diarrhée, soit des selles fréquentes ou liquides
- Saignement excessif ou anormal

Des cancers secondaires et des effets sur le système reproducteur chez l'homme et la femme ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Hodgkin et traités avec du Matulane^{MD} en association avec d'autres anticancéreux ou de la radiothérapie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LA FRÉQUENCE À LAQUELLE ILS SE PRODUISENT ET COMMENT LES GÉRER

Symptôme/effet		Discutez avec votre médecin ou avec votre pharmacien	
		Seule-ment s'il est grave	Dans tous les cas
Commun	Numération leucocytaire réduite		✓
	Infection ou capacité réduite à combattre l'infection		✓
	Numération plaquettaire réduite		✓
	Saignement excessif ou anormal		✓
Rare	Signes ou symptômes relatifs au système nerveux central, comme le chatouillement, l'engourdissement ou la confusion		✓
	Réactions allergiques		✓
	Première petite ulcération ou zone délimitée de douleur persistante dans la zone de la cavité buccale		✓
	Diarrhée, soit des selles fréquentes ou liquides		✓
	Caillots sanguins		✓
	Changements relatifs à la fonction hépatique		✓
	Coma		✓
	Convulsions (crises d'épilepsie)		✓
	Pression artérielle faible ou élevée		✓
	Douleurs thoraciques (lésions cardiaques possibles)		✓
	Changements dans l'acuité visuelle		✓
	Infections pulmonaires (lésions pulmonaires possibles)		✓
	Réactions cutanées		✓
	Problèmes urinaires		✓
	Hallucinations		✓

Ceci ne constitue pas une liste complète d'effets secondaires. Si vous éprouvez tout type d'effet secondaire imprévu en cours de traitement avec Matulane^{MD}, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

la lumière directe. N'entreposez pas dans la salle de bains, près de l'évier de la cuisine ou dans tout endroit humide.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire de son programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur leurs effets secondaires graves et imprévus. Si vous pensez avoir subi une réaction grave et imprévue à ce médicament, vous pouvez en aviser Canada Vigilance :

Numéro de téléphone sans frais : 1-866-234-2345
 Numéro sans frais de télécopieur : 1-866-678-6789
 Par courrier électronique : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Bureau 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
 Promenade Tunney's Pasture, I.A. 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : si vous avez besoin d'informations concernant le traitement des effets secondaires, veuillez vous adresser à votre fournisseur de soins de santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Leadiant Biosciences, Inc. au: 1-800-447-0169.

Ce dépliant a été préparé par Leadiant Biosciences, Inc.

Dernière révision : 09 août 2017.

COMMENT L'ENTREPOSER

Gardez hors de la portée des enfants. Entreposer à une température de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière. Gardez à l'abri de la chaleur et de