

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **LEDAGA**^{MC}

Gel de chlorméthine

Gel, 160 microgrammes de chlorméthine (sous forme de chlorhydrate de chlorméthine)/gramme de gel, topique

Agent antinéoplasique

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
3080, rue Yonge, bureau 6060
Toronto (Ontario) M4N 3N1

Date d'approbation initiale :
8 juin 2021

Date de révision :
10 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268101

TABLEAU DES MATIÈRES

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement.....	9
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 observés dans les essais cliniques	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3 Interactions médicament-médicament	12
9.4 Interactions médicament-aliment	12
9.5 Interactions médicament-plante médicinale	12
9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	12
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1 Mode d'action.....	12
10.2 Pharmacodynamie.....	13
10.3 Pharmacocinétique.....	13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	15
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE	15
14 ESSAIS CLINIQUES	15
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	15
14.2 Résultats de l'étude.....	16

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	18
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LEDAGA^{MC} (gel de chlorméthine) est indiqué dans :

- Le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde aux stades IA et IB (LTC-MF) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement cutané.

1.1 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de LEDAGA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir la [section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 130 sujets inscrits à l'étude sur LEDAGA, 22 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 6 % étaient âgés de 75 ans et plus. Parmi les patients traités par LEDAGA ou le comparateur au cours de l'essai clinique, on a observé une fréquence plus élevée d'événements indésirables (EI) chez les patients âgés et une proportion plus élevée de patients âgés ont abandonné le traitement en raison d'un EI.

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience indiquent que, globalement, il n'existe aucune différence quant à l'efficacité chez les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

LEDAGA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la [section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- LEDAGA est destiné à un usage topique seulement.
- Le traitement par LEDAGA doit être instauré sous la supervision d'un médecin spécialisé dans le traitement du LTC-MF.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Une fine couche de LEDAGA doit être appliquée 1 fois par jour sur les zones atteintes de la peau.

Le traitement par LEDAGA doit être interrompu en cas d'ulcérations ou de cloques cutanées, quelle que soit leur intensité, ou de dermatite modérément grave ou grave (p. ex. rougeur cutanée marquée avec œdème). En fonction de l'amélioration, le traitement par LEDAGA peut être repris à une fréquence réduite de 1 fois tous les 3 jours. Si la reprise du traitement est tolérée pendant au moins 1 semaine, la fréquence d'application peut être augmentée à 1 jour sur 2 pendant au moins 1 semaine, puis à une application 1 fois par jour si elle est tolérée.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.3 Administration

Pour application topique sur la peau. LEDAGA est un médicament cytotoxique (voir la [section 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)). Les instructions suivantes doivent être suivies par les patients ou les aidants lors de l'application de LEDAGA :

- Les patients ne doivent appliquer LEDAGA que sur les zones cutanées atteintes. Les patients doivent se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après avoir manipulé ou appliqué LEDAGA. En cas de contact d'une zone cutanée non atteinte avec LEDAGA, les patients doivent laver soigneusement la zone exposée avec de l'eau et du savon.
- Les aidants doivent porter des gants jetables en nitrile pendant l'application de LEDAGA sur la peau des patients. Les aidants doivent retirer les gants avec précaution (en les retournant pendant leur retrait pour éviter tout contact avec LEDAGA) et se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon après les avoir retirés. En cas d'exposition cutanée accidentelle à LEDAGA, les aidants doivent immédiatement et soigneusement laver les zones exposées avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes. Retirer et laver les vêtements contaminés.
- L'extrémité du tube est recouverte d'un sceau de sécurité en aluminium. Le capuchon doit être utilisé pour percer le sceau. En cas d'absence ou d'altération du sceau de sécurité (percé ou soulevé), le tube ne doit pas être utilisé et le pharmacien doit être contacté.
- LEDAGA doit être appliqué immédiatement après sa sortie du réfrigérateur ou dans les 30 minutes qui suivent. Le tube doit être remis au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation. Avec des mains propres, le tube doit être remis dans la boîte d'origine et la boîte doit être placée dans le sac en plastique transparent, refermable et à l'épreuve des enfants fourni pour sa conservation au réfrigérateur.
- LEDAGA doit être appliqué sur une peau complètement sèche, au moins 4 heures avant, ou 30 minutes après une douche ou un bain. Le patient doit laisser sécher les zones traitées pendant 5 à 10 minutes après l'application avant de les recouvrir de vêtements. Les pansements occlusifs (étanches à l'air ou à l'eau) ne doivent pas être utilisés sur les zones cutanées où LEDAGA a été appliqué.
- Les émoullissants (hydratants) ou d'autres produits topiques peuvent être appliqués sur les zones traitées 2 heures avant ou 2 heures après l'application de LEDAGA.
- L'exposition au feu ou à des flammes ainsi que l'usage du tabac doivent être évités jusqu'à ce que LEDAGA ait séché.

Une carte destinée au patient décrivant la bonne façon d'appliquer LEDAGA sera incluse dans l'emballage au moment de la distribution. Une copie de cette carte se trouve à la dernière page de la monographie de produit.

4.5 Dose oubliée

Si une dose du médicament est oubliée, il n'est pas nécessaire de compenser la dose oubliée. N'appliquez pas la dose oubliée et continuez avec la prochaine dose prévue.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage après l'utilisation cutanée de LEDAGA n'a été signalé pendant le programme de développement clinique ou après la commercialisation. En cas de surdosage, la région exposée doit être lavée avec de l'eau et du savon.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	160 microgrammes de chlorméthine/g de gel (équivalent à 0,02 % de chlorhydrate de chlorméthine)	Acide lactique Alcool isopropylique Butylhydroxytoluène Chlorure de sodium Édétate disodique Éther monoéthylique de diéthylèneglycol Glycérol Hydroxypropylcellulose Menthol racémique Propylèneglycol

LEDAGA est un gel transparent et incolore, fourni dans un tube en aluminium, scellé par une pellicule d'aluminium avec un capuchon refermable à vis en polypropylène blanc. Chaque tube contient 60 g de gel contenant 160 microgrammes de chlorméthine (sous forme de chlorhydrate de chlorméthine) par gramme de gel (équivalent à 0,02 % de chlorhydrate de chlorméthine).

La boîte comprend un tube de LEDAGA et des renseignements pour le patient sous la forme d'un dépliant et d'une carte destinée au patient.

Un sac en plastique transparent, refermable et à l'épreuve des enfants est également fourni avec la boîte. La boîte (contenant LEDAGA, le dépliant et la carte destinée au patient) est placée à l'intérieur du sac en plastique fourni.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Lésion muqueuse et/ou des yeux

Il faut éviter tout contact avec les muqueuses, en particulier celles des yeux. Le contact avec les muqueuses buccales ou nasales entraîne des douleurs, des rougeurs et des ulcérations pouvant être graves. Le contact de la chlorméthine avec les yeux entraîne des douleurs, des brûlures, une inflammation, une photophobie et une vision trouble. Une cécité et une lésion irréversible grave de la partie antérieure de l'œil peuvent survenir.

Les patients doivent être informés que si une exposition des muqueuses se produit :

- un rinçage doit être effectué immédiatement pendant au moins 15 minutes avec de grandes quantités d'eau (ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL [0,9 %] pour injection, ou une solution saline équilibrée d'irrigation ophtalmique peut être utilisée en cas d'exposition de l'œil);
- des soins médicaux doivent être obtenus immédiatement (y compris une consultation auprès d'un ophtalmologue en cas d'exposition oculaire).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des cas isolés d'anaphylaxie, ont été rapportées dans la documentation après l'application topique de préparations de chlorméthine.

Excipients

Ce médicament contient du propylèneglycol et du butylhydroxytoluène.

Le propylèneglycol peut provoquer une irritation cutanée.

Le butylhydroxytoluène peut provoquer des réactions cutanées locales (p. ex. une dermatite de contact) ou des d'irritations des yeux et des muqueuses.

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau

Les traitements cutanés du LTC-MF ont été associés à des cancers cutanés secondaires, bien qu'une contribution particulière de la chlorméthine n'ait pas été établie.

Au cours de l'étude 201 et de la période de suivi de douze mois, la survenue d'un cancer de la peau a été observée avec une fréquence globale de 4,3 %. Des cas de cancer de la peau autre que le mélanome, pour lesquels on n'a pas établi de lien de causalité, ont été observés dans les groupes recevant LEDAGA (2 % [3/128]) et le comparateur (6 % [8/127]).

Certains des cancers de la peau autres que le mélanome sont survenus chez des patients qui avaient déjà reçu des traitements connus pour provoquer un cancer de la peau autre que le mélanome. Un cancer de la peau autre que le mélanome peut survenir sur n'importe quelle région de la peau, y compris sur des zones non traitées. Par conséquent, une surveillance régulière de la peau est fortement recommandée pendant le traitement par LEDAGA et après l'arrêt de celui-ci.

Santé reproductive

Reproduction

Il est conseillé aux femmes d'éviter d'être enceintes pendant l'utilisation de LEDAGA.

Selon des rapports de cas chez l'humain, les résultats des études de reproduction chez l'animal, le mode d'action et les résultats de génotoxicité, la chlorméthine peut causer des dommages au fœtus. Des cas d'enfants nés avec des malformations après l'administration de chlorméthine par voie générale à des femmes enceintes ont été rapportés. La chlorméthine a présenté un effet tératogène et embryocide après une seule administration sous-cutanée à des animaux.

Il est conseillé aux femmes aptes à procréer et aux hommes d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par LEDAGA. Une méthode contraceptive de barrière doit être utilisée pour éviter l'exposition directe des organes reproducteurs à LEDAGA.

Si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle utilise ce médicament, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus. Voir la [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Fertilité

D'après les données obtenues chez l'animal, la chlorméthine peut nuire à la fertilité chez les hommes et les femmes. Voir la [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Peau

Réactions cutanées locales

Les patients doivent être surveillés pendant le traitement pour déceler des réactions cutanées comme une dermatite (p. ex. rougeur, gonflement et inflammation), un prurit, des cloques, des ulcérations et des infections cutanées. Le visage, les organes génitaux, l'anus et les zones de plis sont exposés à un risque accru de réactions cutanées liées à l'application topique de la chlorméthine.

Exposition secondaire à LEDAGA

Le contact direct de LEDAGA avec la peau doit être évité chez les personnes autres que le patient lui-même. Les risques liés à une exposition secondaire peuvent comprendre des réactions cutanées, des lésions des muqueuses et des cancers de la peau. Les instructions recommandées pour l'application doivent être suivies afin d'éviter toute exposition secondaire. Voir la [section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

LEDAGA n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Des cas d'enfants nés avec des malformations après l'administration de chlorméthine par voie générale à des femmes enceintes ont été rapportés.

Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration sous-cutanée de méchloréthamine à des rates et des furets gravides pendant l'organogenèse a entraîné la mort embryo-fœtale, des altérations de la croissance et des anomalies structurelles.

Si LEDAGA est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant la prise de ce médicament, elle doit être informée du risque pour le fœtus. Voir la [section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.2 Allaitement

On ignore si la chlorméthine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu en raison de la possibilité pour l'enfant allaité d'une exposition topique ou générale à la chlorméthine par contact avec la peau de la mère.

En raison du risque d'exposition topique ou générale à LEDAGA par contact avec la peau de la mère et du risque de réactions indésirables graves chez l'enfant allaité dues à la chlorméthine, il faut conseiller aux patientes de ne pas allaiter pendant le traitement par LEDAGA.

7.1.3 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 130 sujets inscrits à l'étude sur LEDAGA, 22 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 6 % étaient âgés de 75 ans et plus.

Aucune différence globale quant à l'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et aucune autre expérience clinique rapportée n'a mis en évidence des différences quant aux réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Cependant, les résultats de l'étude clinique ont révélé que la fréquence des effets indésirables est plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de LEDAGA étaient liés à la peau : des dermatites (p. ex. irritation cutanée, érythème, éruption cutanée, urticaire, sensation de brûlures cutanées, douleurs cutanées), un prurit, des infections cutanées, des ulcérations et des cloques cutanées, une hyperpigmentation cutanée et des réactions d'hypersensibilité cutanées.

Au cours de l'essai clinique, les événements indésirables cutanés modérément graves à graves ont été pris en charge par une réduction, une suspension ou un arrêt du traitement. Des abandons en raison d'événements indésirables ont été observés chez 22 % des patients traités par LEDAGA et chez 18 % des patients traités par le comparateur. Soixante-sept pour cent (67 %) des abandons en raison d'effets indésirables sont survenus au cours des 90 premiers jours du traitement.

Une suspension temporaire du traitement a été observée chez 34 % des patients traités par LEDAGA et chez 20 % des patients traités par le comparateur. Une réduction de la fréquence d'administration a été observée chez 23 % des patients traités par LEDAGA et chez 12 % des patients traités par le comparateur.

Des réductions du taux d'hémoglobine, du nombre de neutrophiles ou du nombre de plaquettes ont été observées chez 13 % des patients traités par LEDAGA et chez 17 % des patients traités par le comparateur.

Les sujets suivants sur l'innocuité sont abordés plus en détail dans la section Mises en garde et précautions de la monographie de produit :

- Lésion muqueuse et/ou des yeux
- Réactions cutanées locales
- Cancer de la peau
- Exposition secondaire à LEDAGA

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 2 – Résumé des événements indésirables apparus au cours du traitement à une fréquence $\geq 2\%$ dans l'étude 201, selon les classes de systèmes d'organes (SOC) modifiées et les termes privilégiés (recodés)^a (ensemble d'analyse de l'innocuité)

SOC modifiées Termes privilégiés, n (%)	Gel de chlorméthine (N = 128) n (%)	AP (N = 127) n (%)	Tous les patients (N = 255) n (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Dermatite	70 (54,7)	73 (57,5)	143 (56,1)
Prurit	26 (20,3)	21 (16,5)	47 (18,4)
Infections cutanées	15 (11,7)	14 (11,0)	29 (11,4)
Hyperpigmentation de la peau	7 (5,5)	9 (7,1)	16 (6,3)
Ulcérations ou cloques cutanées	8 (6,3)	5 (3,9)	13 (5,1)
Kératose actinique	5 (3,9)	2 (1,6)	7 (2,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (8,6)	10 (7,9)	21 (8,2)
Rhinopharyngite	1 (0,8)	6 (4,7)	7 (2,7)
Grippe	2 (1,6)	4 (3,1)	6 (2,4)
Toux	3 (2,3)	3 (2,4)	6 (2,4)
Douleur pharyngolaryngée	3 (2,3)	3 (2,4)	6 (2,4)
Bronchite	2 (1,6)	3 (2,4)	5 (2,0)
Dyspnée	4 (3,1)	0 (0,0)	4 (1,6)
Pneumonie	3 (2,3)	0 (0,0)	3 (1,2)
Troubles généraux			
Fatigue	3 (2,3)	6 (4,7)	9 (3,5)
Syndrome pseudogrippal	2 (1,6)	3 (2,4)	5 (2,0)
Pyrexie	3 (2,3)	2 (1,6)	5 (2,0)
Douleur	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (1,6)
Œdème	3 (2,3)	1 (0,8)	4 (1,6)
Xérose	3 (2,3)	0 (0,0)	3 (1,2)
Infections et infestations			
Sinusite	6 (4,7)	3 (2,4)	9 (3,5)
Infection des voies urinaires	4 (3,1)	2 (1,6)	6 (2,4)
Infection fongique	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (1,2)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	6 (4,7)	3 (2,4)	9 (3,5)
Diarrhée	4 (3,1)	3 (2,4)	7 (2,7)
Douleur abdominale	3 (2,3)	1 (0,8)	4 (1,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	5 (3,9)	3 (2,4)	8 (3,1)
Douleur au dos	5 (3,9)	2 (1,6)	7 (2,7)
Trouble du système nerveux			
Maux de tête	4 (3,1)	5 (3,9)	9 (3,5)
Étourdissements	2 (1,6)	3 (2,4)	5 (2,0)
Paresthésie	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (1,6)
Syndrome du canal carpien	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (1,2)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention			

Excoriation	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (1,2)
Tumeurs bénignes (y compris kystes et polypes)			
Kyste	3 (2,3)	1 (0,8)	4 (1,6)
Tumeurs malignes			
Carcinome basocellulaire	2 (1,6)	4 (3,1)	6 (2,4)
Troubles sanguins et du système lymphatique			
Lymphadénopathie	1 (0,8)	4 (3,1)	5 (2,0)
Troubles du système immunitaire			
Hypersensibilité	3 (2,3)	2 (1,6)	5 (2,0)
Hypersensibilité au médicament	0 (0,0)	3 (2,4)	3 (1,2)

a : analyse post-hoc avec regroupement et recodage des termes privilégiés
 AP = chlorhydrate de chlorméthine à 0,02 % mélangé à l'onguent Aquaphor^{MD}; SOC = classes de systèmes d'organes

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec LEDAGA. Aucune exposition générale n'a été observée avec l'administration topique de LEDAGA; par conséquent, les interactions médicamenteuses générales ne sont pas probables.

9.3 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La chlorméthine est un agent alkylant bifonctionnel qui inhibe les cellules à prolifération rapide. L'alkylation de l'ADN est la principale base des actions cytotoxiques de la chlorméthine. La chlorméthine se fixe aux positions N7 des guanines grâce à ses groupements chloroéthyl réactifs, et peut également se lier aux positions N3 dans les adénines. La nature bifonctionnelle de la chlorméthine et sa petite taille moléculaire lui permettent de former des liaisons croisées entre les brins au sein de l'ADN, par l'alkylation des positions N7 des guanines dans les brins d'ADN opposés. Des mono-adduits et des bi-adduits intra-brins sont également formés, mais la formation de liaisons croisées intra-brins fait de la chlorméthine un agent chimiothérapeutique tumoral plus efficace que les analogues monofonctionnels. Les

liaisons croisées entre les brins non réparées empêchent la transcription, la réplication et la ségrégation de l'ADN, et entraînent finalement la mort cellulaire.

10.2 Pharmacodynamie

Les interactions pharmacodynamiques après l'administration topique de gel de chlorméthine n'ont pas été étudiées.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition générale était indétectable après l'administration topique de LEDAGA aux patients des études 201 et 202. Des échantillons de sang ont été analysés chez 16 et 15 patients après un traitement par LEDAGA (gel de chlorméthine à 0,016 %) et une préparation identique composée de chlorméthine à 0,032 % p/p, respectivement. Pour les patients ayant reçu un gel de chlorméthine à 0,016 %, des échantillons ont été prélevés pour mesurer les concentrations de chlorméthine avant l'administration de la dose, au jour 1 (échantillons de sang prélevés 1, 3 et 6 heures après l'application) et à la première visite mensuelle. Après l'administration topique de gel de chlorméthine à 0,016 %, aucune concentration plasmatique de chlorméthine n'a été décelée chez aucun des patients. Les patients qui ont reçu un gel de chlorméthine à 0,032 % n'avaient aucune concentration mesurable de chlorméthine ou de son produit de dégradation (demi-moutarde) 1 heure après l'application au jour 1 ou après 2, 4 ou 6 mois de traitement.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Avant la distribution, conservez le tube non ouvert dans le congélateur (entre -15 °C et -25 °C).

Après la distribution, avisez les patients de conserver le produit au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

LEDAGA doit être retiré du réfrigérateur juste avant l'application et être remis au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation dans la boîte d'origine et à l'intérieur du sac en plastique transparent, refermable et à l'épreuve des enfants.

Tout produit LEDAGA réfrigéré non utilisé après 60 jours doit être jeté avec le sac en plastique.

LEDAGA est un médicament cytotoxique, voir la [section 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#).

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les instructions suivantes doivent être suivies par les patients ou les aidants lors de l'application de LEDAGA.

Les patients doivent se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé ou appliqué LEDAGA. Les aidants doivent porter des gants jetables en nitrile pendant l'application de LEDAGA sur la peau des patients. Les aidants doivent retirer les gants avec précaution (en les retournant pendant leur retrait pour éviter tout contact avec LEDAGA) et se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon après les avoir retirés.

En cas d'exposition cutanée accidentelle à LEDAGA, les aidants doivent immédiatement et soigneusement laver les zones exposées avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes. Retirer et laver les vêtements contaminés.

LEDAGA est un produit à base d'alcool et est inflammable. Il est recommandé de suivre les instructions d'application (voir la [section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

LEDAGA doit être conservé au réfrigérateur à des températures comprises entre 2 °C et 8 °C. Informez les patients que l'observance des conditions d'entreposage recommandées garantira l'efficacité prévue de LEDAGA. Si LEDAGA a été laissé à température ambiante pendant plus d'une heure par jour, les patients doivent consulter un pharmacien avant d'utiliser le produit. Avec des mains propres, remettez le tube dans la boîte d'origine, puis placez-la au réfrigérateur à l'intérieur du sac en plastique transparent et refermable, hors de la portée des enfants et en évitant tout contact avec des aliments.

Tout produit LEDAGA réfrigéré non utilisé doit être jeté après 60 jours. Il faut conseiller aux patients et aux aidants de demander à leur pharmacien comment jeter correctement le produit LEDAGA inutilisé et les déchets, y compris le sac en plastique et les gants en nitrile utilisés pour l'application. Ces matériaux ne doivent pas être jetés aux ordures afin de réduire l'exposition secondaire au minimum.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

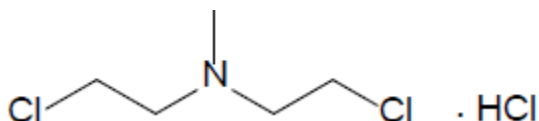
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de chlorméthine

Nom chimique : chlorhydrate de la 2-chloro-N-(2-chloroéthyle)-N-méthyléthanamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅H₁₁Cl₂N, HCl; 192,51 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : solide cristallin blanc à blanc cassé

Solubilité : soluble dans l'eau, le méthanol et l'isopropanol; partiellement soluble dans l'acétone

pKa : 6,1

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le gel de chlorméthine topique

Numéro d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian	Sexe
2005NMM F-201-US	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, menée à l'insu par un tiers (observateur)	160 microgrammes de chlorméthine/g de gel (PG) traitement topique par un onguent (AP) appliqué 1 fois par jour pendant un maximum de 12 mois	260 patients inscrits à l'essai 255 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude	58 (11-88) ans	PG/AP 77 (59,2 %) hommes 53 (40,8 %) femmes

Les données démographiques initiales et les caractéristiques de la maladie étaient réparties de manière équilibrée entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 57 ans dans le groupe

recevant LEDAGA et de 58 ans dans le groupe recevant le comparateur. La majorité des patients étaient des hommes (60 % dans le groupe recevant LEDAGA, 59 % dans le groupe recevant le comparateur) et de race blanche (75 % dans les deux groupes de traitement). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 dans les deux groupes de traitement. Le traitement antérieur le plus courant était les dermocorticoïdes (utilisés chez 86 % des patients dans les deux groupes de traitement). La surface corporelle atteinte (SCA) médiane au départ était de 8,5 % (extrêmes : 1 %, 61 %) dans le groupe recevant LEDAGA et de 9 % (extrêmes : 1 %, 76 %) dans le groupe recevant le comparateur.

14.2 Résultats de l'étude

Étude 2005NMMF-201-US (étude 201)

L'efficacité et l'innocuité de LEDAGA ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique de non-infériorité, à répartition aléatoire, multicentrique, à l'insu de l'observateur, contrôlé par comparateur actif et mené auprès de 260 patients adultes atteints de LTC-MF aux stades IA (141), IB (115) et IIA (4) ayant déjà reçu au moins un traitement cutané. Les traitements antérieurs admis comprenaient les dermocorticoïdes, la photothérapie, le bexarotène topique et la moutarde azotée topique. Les patients n'étaient pas tenus d'être non répondeurs ou intolérants aux traitements antérieurs. Les patients ont été stratifiés en fonction du stade de la maladie (IA vs IB et IIA), puis répartis aléatoirement pour recevoir soit LEDAGA (équivalent à 0,02 % de chlorméthine HCl) soit le comparateur (0,02 % de chlorméthine HCl en onguent à base de pétrole).

Le médicament à l'étude devait être appliqué par voie topique 1 fois par jour pendant 12 mois. En cas de réaction cutanée, les applications pouvaient être arrêtées ou espacées. La quantité médiane quotidienne de LEDAGA utilisée était de 1,8 g. La quantité individuelle maximale quotidienne utilisée dans l'essai était de 10,5 g de gel (c.-à-d. 2,1 mg de chlorméthine HCl).

Dans le cadre de cet essai, l'utilisation de dermocorticoïdes pour traiter une dermatite découlant du traitement à l'étude n'était pas autorisée selon le protocole.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse selon le score CAILS (*Composite Assessment of Index Lesion Severity*). L'évaluation était effectuée à l'insu par un observateur. Le score CAILS est obtenu en ajoutant le score de gravité de chacune des catégories suivantes pour un maximum de 5 lésions cibles : érythème, desquamation, élévation de la plaque et surface des lésions. La gravité a été évaluée selon une échelle de 0 (aucune) à 8 (grave) pour l'érythème et la desquamation; de 0 à 3 pour l'élévation de la plaque; et de 0 à 9 pour la surface des lésions. Une réponse a été définie comme une amélioration d'au moins 50 % du score CAILS par rapport à la valeur initiale, confirmée lors d'une visite ultérieure au moins 4 semaines plus tard. Une réponse complète a été définie comme un score CAILS confirmé à 0. Une réponse partielle a été définie comme une réduction d'au moins 50 % du score CAILS par rapport à la valeur initiale. La non-infériorité a été considérée comme démontrée lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des taux de réponse (LEDAGA/comparateur) était supérieure ou égale à 0,75. Le score CAILS a été ajusté par le retrait du score de la pigmentation et par la simplification de l'échelle d'élévation de la plaque.

Le paramètre d'évaluation secondaire principal était l'évaluation des patients à l'aide de l'outil d'évaluation pondérée de la gravité SWAT (*Severity Weighted Assessment Tool*), évaluant

toutes les lésions. Le score SWAT est obtenu en mesurant chaque zone touchée en pourcentage de la surface corporelle totale (SC en %) et en le multipliant par un facteur de pondération de gravité (1 = tache, 2 = plaque, 3 = tumeur ou ulcère). Une réponse a été définie comme une réduction supérieure ou égale à 50 % du score SWAT par rapport à la valeur initiale, confirmée lors de la visite ultérieure au moins 4 semaines plus tard. L'efficacité a été évaluée dans la population évaluable quant à l'efficacité (EE), qui comprenait les 185 patients traités pendant au moins 6 mois sans déviation majeure au protocole (tableau 4), et dans la population en intention de traiter (ITT), qui comprenait les 260 patients répartis aléatoirement.

Tableau 4 – Taux de réponse confirmés aux scores CAILS et SWAT à 12 mois dans l'étude 201 (population EE)

	Taux de réponse (%)		Ratio	IC à 95 %
	LEDAGA N = 90	Comparateur N = 95		
Taux global de réponse (RC + RP) au score CAILS	76,7 %	58,9 %	1,301	1,065- 1,609
Réponse complète (RC)	18,9 %	14,7 %		
Réponse partielle (RP)	57,8 %	44,2 %		
Taux global de réponse au score SWAT (RC + RP)	63,3 %	55,8 %	1,135	0,893- 1,448
Réponse complète (RC)	8,9 %	4,2 %		
Réponse partielle (RP)	54,4 %	51,6 %		

CAILS = *Composite Assessment of Index Lion Severity*; IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SWAT = *Severity Weighted Assessment Tool*

Le ratio du taux de réponse et l'intervalle de confiance à 95 % dans la population en ITT étaient de 1,226 (de 0,974 à 1,552) pour le score CAILS et de 1,017 (de 0,783 à 1,321) pour le score SWAT. Ces ratios étaient cohérents avec ceux de la population EE pour les scores CAILS et SWAT.

Des réductions des scores CAILS moyens ont été observées dès les 4 premières semaines, et d'autres réductions ont été observées avec la poursuite du traitement.

Dans la population EE, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse confirmée au score CAILS était similaire entre les différents stades de la maladie : IA (79,6 %) et IB-IIA (73,2 %).

Les résultats pour les autres paramètres d'évaluation secondaires (taux de réponse en pourcentage de la surface corporelle atteinte, temps écoulé jusqu'à la première réponse confirmée au score CAILS, durée de la première réponse confirmée au score CAILS et temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie) étaient cohérents avec ceux obtenus pour les scores CAILS et SWAT.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Généralités

Des études conduites chez l'animal ont montré que la chlorméthine est corrosive pour la peau et les yeux, qu'elle est un puissant vésicant, qu'elle irrite les muqueuses des voies respiratoires et qu'elle est très toxique par voie orale.

Cancérogénicité

La chlorméthine s'est révélée cancérogène chez la souris lorsqu'elle était injectée par voie intraveineuse à raison de 4 doses de 2,4 mg/kg (solution à 0,1 %) à des intervalles de 2 semaines, avec des observations pendant une période maximale de 2 ans. Une fréquence accrue de lymphomes thymiques et d'adénomes pulmonaires a été observée.

L'application de chlorméthine sur la peau de souris à la dose de 0,1 mg dans 0,2 mL d'éthanol à 95 % 1 fois par semaine pendant 33 semaines n'a pas entraîné l'apparition de tumeurs. Cependant, une augmentation de la dose ou de la fréquence d'application a entraîné la formation de carcinomes squameux et de papillomes.

En particulier, l'application hebdomadaire de 0,3 mg a entraîné des tumeurs cutanées chez 8 souris sur 24 (7 papillomes [P], 1 carcinome squameux [CS]), alors que l'application de chlorméthine à la dose de 0,1 mg 3 fois par semaine chez 2 groupes différents d'animaux a entraîné des tumeurs cutanées chez 6 souris (P) sur 29 et 10 souris (1 P, 9 CS) sur 33, respectivement.

Lorsque les souris ont été exposées à une solution topique de chlorméthine à 0,1 mg dans 0,1 mL d'éthanol à 95 % 2 fois par semaine, avec ou sans exposition aux rayons UVB 3 fois par semaine, comparativement à 0,1 mL d'éthanol à 95 % 2 fois par semaine, avec ou sans exposition aux rayons UVB 3 fois par semaine pendant 52 semaines, une fréquence plus élevée et une croissance plus rapide des tumeurs (y compris des carcinomes squameux), ont été observées chez les souris traitées à la chlorméthine, en concomitance avec l'exposition aux rayons UVB.

Génotoxicité

La chlorméthine s'est révélée génotoxique dans plusieurs études de toxicologie génétique, qui portaient sur des mutations chez la drosophile, une variété de plantes, des champignons et des rongeurs. La chlorméthine a causé des mutations dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) et des aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères. Des mutations dominantes létales ont été produites chez les souris ICR/Ha Swiss.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Les effets de la chlorméthine sur la reproduction n'ont pas été étudiés; cependant, la documentation publiée indique que la chlorméthine administrée par voie générale pourrait altérer la fertilité. Il a été montré que la chlorméthine nuit significativement à la fertilité chez les rats mâles et cause des lésions mitochondriales dans les ovocytes de souris. La chlorméthine a perturbé la fertilité chez les rats mâles à une dose de 0,25 à 0,5 mg/kg lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines à raison d'un

maximum de 12 doses. Lorsque la chlorméthine a été administrée par voie intrapéritonéale à des souris mâles et femelles pendant 4 jours consécutifs à une dose de 0,5 mg/kg, le taux de grossesse a diminué (de 80 % à 12,5 %) lorsque les mâles traités ont été accouplés avec des femelles traitées. Le traitement par la chlorméthine administrée par voie intraveineuse a été associé à un retard des menstruations, à une oligoménorrhée et à une aménorrhée temporaire ou permanente. Une tératogénicité et une létalité embryonnaire ont été observées chez des souris et des rats traités par voie générale avec de la chlorméthine HCl. L'administration intrapéritonéale de chlorméthine chez des souris gravides a causé une diminution du nombre d'embryons viables, des aberrations chromosomiques et des malformations apparentes chez les fœtus. De même, une seule injection sous-cutanée de 1 mg/kg de chlorméthine chez des rates a induit une mortalité fœtale ou une résorption fœtale, un retard général de croissance et des malformations chez 90 % des fœtus.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr LEDAGA^{MC} Gel de chlorméthine

Lisez ce qui suit attentivement avant d'utiliser **LEDAGA** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. Ce feuillet est un résumé et il ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LEDAGA**.

Vous recevrez une carte destinée au patient dans l'emballage de LEDAGA. La carte est intitulée « Instructions à l'intention du patient et de l'aidant ». Elle contient des instructions sur la façon d'appliquer correctement le médicament. En plus du dépliant, lisez également la carte destinée au patient avant de commencer votre traitement par LEDAGA. Suivez les instructions inscrites sur la carte ou le dépliant lors de l'application de LEDAGA. Une copie de la carte destinée au patient se trouve à la dernière page de la monographie de produit.

Pourquoi LEDAGA est-il utilisé?

LEDAGA est un médicament utilisé sur la peau (par voie topique) pour le traitement des adultes :

- atteints d'un lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF) aux stades IA et IB ayant déjà reçu un traitement cutané.

L'utilisation de LEDAGA n'est pas approuvée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Comment LEDAGA agit-il?

LEDAGA appartient à un groupe de médicaments contre le cancer appelés « agents alkylants ». Les agents alkylants agissent en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser et de proliférer.

Quels sont les ingrédients dans LEDAGA?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de chlorméthine

Ingrédients non médicinaux : acide lactique, alcool isopropylique, butylhydroxytoluène, chlorure de sodium, édétate disodique, éther monoéthylique de diéthylèneglycol, glycérol, hydroxypropylcellulose, menthol racémique, propylèneglycol

LEDAGA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gel, 160 microgrammes (µg) de chlorméthine (sous forme de chlorhydrate de chlorméthine)/gramme de gel

N'utilisez pas LEDAGA si :

- vous êtes allergique à la chlorméthine ou à l'un des autres ingrédients du médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LEDAGA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à la chlorméthine, au propylène glycol ou au butylhydroxytoluène.

Autres mises en garde à connaître :

Lésion muqueuse et/ou des yeux :

Tenez le produit loin de vos yeux, de votre nez, de votre bouche et d'autres muqueuses.

- Le contact de LEDAGA avec vos yeux peut entraîner des douleurs, des brûlures, un gonflement, une rougeur, une sensibilité à la lumière et une vision trouble. Il peut entraîner la cécité et causer des lésions oculaires permanentes. Si LEDAGA entre en contact avec vos yeux, rincez-les immédiatement pendant au moins 15 minutes avec une grande quantité d'eau, de solution saline normale ou d'une solution oculaire. Après avoir rincé vos yeux, consultez immédiatement un médecin. Consultez un ophtalmologiste dès que possible.
- Si LEDAGA entre en contact avec vos muqueuses, comme la bouche ou le nez, il peut entraîner des douleurs, une rougeur et des ulcères. Si cela se produit, rincez immédiatement la zone touchée pendant au moins 15 minutes avec une grande quantité d'eau. Après avoir rincé la zone, consultez immédiatement un médecin.

Réactions cutanées : LEDAGA peut causer des réactions cutanées, comme une **dermatite** (inflammation, rougeur et gonflement), des **démangeaisons**, des **cloques**, des **ulcères** et des **infections cutanées**. Votre risque de dermatite est accru si LEDAGA est appliqué sur votre visage, votre région génitale, votre anus ou vos replis cutanés. Votre professionnel de la santé examinera votre peau pendant votre traitement pour déceler d'éventuelles réactions cutanées.

Réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie : Des réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités par la chlorméthine. Informez immédiatement votre professionnel de la santé ou obtenez de l'aide médicale si vous présentez une réaction allergique. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour les signes et symptômes à reconnaître.

Cancers de la peau (croissance anormale des cellules dans la peau) : Des cancers de la peau ont été rapportés chez des patients traités par la chlorméthine, y compris par LEDAGA. On ne sait pas si la chlorméthine cause le cancer. Votre professionnel de la santé examinera votre peau pendant et après le traitement par LEDAGA pour déceler d'éventuels cancers de la peau. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour les signes et symptômes à reconnaître.

Exposition secondaire : Le contact de LEDAGA avec la peau doit être évité chez les personnes autres que le patient lui-même, par exemple un aidant. Les risques liés à un contact comprennent la dermatite, les blessures aux yeux, à la bouche ou au nez et les cancers de la peau. Les aidants doivent suivre les instructions recommandées lors de l'application de LEDAGA pour éviter toute exposition, voir la section **Comment appliquer LEDAGA** ci-dessous.

Grossesse et allaitement :

Patientes :

- Si vous êtes en âge de procréer, êtes enceinte ou prévoyez l'être, ou si vous pensez

être enceinte, vous devez discuter de certains risques particuliers avec votre professionnel de la santé.

- Vous ne devez pas utiliser LEDAGA si vous êtes enceinte. Il peut nuire à l'enfant à naître.
- Évitez de tomber enceinte pendant le traitement par LEDAGA. Si vous pouvez tomber enceinte, utilisez une méthode contraceptive de barrière, comme un préservatif masculin ou un spermicide.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant le traitement par LEDAGA ou si vous pensez l'être.
- N'allaitiez pas pendant le traitement par LEDAGA. On ne sait pas si LEDAGA passe dans le lait maternel. LEDAGA peut également nuire à votre bébé par contact avec votre peau traitée. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Patients ayant des partenaires de sexe féminin pouvant tomber enceintes :

- Évitez d'engendrer un enfant pendant que vous utilisez LEDAGA.
- Pendant votre traitement par LEDAGA, utilisez une méthode contraceptive de barrière, comme un préservatif masculin ou un spermicide.
- Si, pendant votre traitement par LEDAGA, votre partenaire tombe enceinte, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Fertilité : LEDAGA peut avoir une incidence sur votre capacité à avoir un enfant. Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Adultes âgés de 65 ans et plus : Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent courir un risque accru de présenter des effets secondaires pendant le traitement.

LEDAGA contient du propylèneglycol et du butylhydroxytoluène : Le propylèneglycol peut causer une irritation cutanée. Le butylhydroxytoluène peut provoquer des réactions cutanées locales telles qu'une éruption accompagnée de démangeaisons appelée dermatite de contact ou une irritation des yeux et des muqueuses (par exemple à l'intérieur du nez ou de la bouche).

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

Aucune interaction pertinente n'est connue avec LEDAGA.

Comment appliquer LEDAGA :

- LEDAGA est un médicament cytotoxique. Il doit être manipulé avec prudence.
- LEDAGA est destiné à un usage topique seulement. Il doit être utilisé exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé.
- Les aidants doivent porter des gants jetables en nitrile pendant l'application de LEDAGA sur la peau des patients pour se protéger. Il s'agit d'un type de gant spécial. Si vous avez des questions, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Retirez le capuchon du tube juste avant l'utilisation. Utilisez le capuchon pour percer le sceau. En cas d'absence ou d'altération du sceau, n'utilisez pas le produit et communiquez avec votre pharmacien.
- **Appliquez LEDAGA immédiatement après l'avoir sorti du réfrigérateur ou dans les 30 minutes qui suivent.**

- Appliquez une fine couche sur une peau complètement sèche au moins 4 heures avant ou 30 minutes après une douche ou un bain.
- Si des zones non atteintes de la peau entrent en contact avec LEDAGA, lavez la zone avec de l'eau et du savon.
- Laissez sécher les zones traitées pendant 5 à 10 minutes après l'application avant de les recouvrir de vêtements.
- Pour les patients qui appliquent eux-mêmes le gel, lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après l'application.
- Pour les aidants qui appliquent le gel, retirez soigneusement les gants (en les retournant pendant leur retrait pour éviter tout contact avec LEDAGA), puis lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon. Si votre peau entre accidentellement en contact avec LEDAGA, lavez immédiatement la zone touchée avec de l'eau et du savon pendant au moins 15 minutes et retirez et lavez tout vêtement contaminé.
- Avec des mains propres, fermez le tube. Remettez-le dans la boîte d'origine, puis dans le sac en plastique transparent, refermable et à l'épreuve des enfants. Refermez le sac. **Remettez-le immédiatement au réfrigérateur après chaque utilisation. Il est important que LEDAGA soit conservé au réfrigérateur pour garantir l'efficacité prévue.**
- Vous ne devez pas utiliser de bandages étanches à l'air ou à l'eau sur les zones de la peau traitées par LEDAGA.
- Évitez tout contact avec le feu, les flammes ainsi que l'usage du tabac jusqu'à ce que LEDAGA ait séché. LEDAGA est inflammable.
- Les hydratants ou tout autre produit pour la peau (y compris les médicaments appliqués sur la peau) peuvent être appliqués sur la zone traitée 2 heures avant ou 2 heures après l'application de LEDAGA.

Dose habituelle :

Appliquez une fine couche de LEDAGA 1 fois par jour sur les zones atteintes de la peau.

Votre médecin pourrait interrompre votre traitement si vous présentez une réaction cutanée. Après amélioration, votre médecin pourrait reprendre votre traitement à une fréquence réduite. Si vous tolérez bien LEDAGA, votre médecin pourrait poursuivre l'ajustement de votre dose.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop de LEDAGA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de LEDAGA, attendez votre prochaine application prévue, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude. N'utilisez pas de double dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LEDAGA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez LEDAGA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

LEDAGA peut diminuer la quantité d'hémoglobine, le nombre de globules blancs et de plaquettes dans votre sang.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Dermatite : sensation de brûlure, sécheresse, démangeaisons, douleurs, éruption cutanée, rougeur, gonflement		✓	
Infections cutanées : bosse ou masse rouge douloureuse, peau chaude, rouge et enflée, plaies, croûtes ou cloques		✓	
Prurit (démangeaisons cutanées)		✓	
COURANT			
Réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie : réactions cutanées (peau sèche, peau écaillée, gonflement, démangeaisons, urticaire ou plaques), mal de cœur (nausées) et vomissements, écoulement nasal, larmoiement, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, essoufflement, fièvre		✓	
Cloques : douleur, bosse surélevée remplie de liquide clair ou, parfois, de sang, plaque rouge et sensible, irritation de la peau, gonflement		✓	
Cancer de la peau (croissance anormale des cellules dans la peau) : plaie qui ne guérit pas ou qui réapparaît après la guérison, plaques rouges surélevées et écaillées, croissance avec des rebords surélevés, plaie croûteuse ou qui saigne, croissance ou zone qui			✓

démange, est irritée ou endolorie			
Hyperpigmentation de la peau (coloration irrégulière de la peau) : plaques ou taches de peau foncée		✓	
Ulcères cutanés : écoulement clair, sanguinolent ou rempli de pus provenant de l'ulcère, décoloration de la peau, peau sèche ou squameuse autour de l'ulcère, démangeaisons, douleur ou sensibilité près de la zone atteinte, croûtes, gonflement de la peau près de l'ulcère			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé. Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 courriel ou par télécopieur;
- composant le numéro sans frais 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 :

- **Conserver LEDAGA au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C) en tout temps.** Garder le tube dans sa boîte à l'intérieur du sac en plastique transparent, refermable et à l'épreuve des enfants pour éviter toute exposition accidentelle et tout contact avec des aliments.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Inscrire la date à laquelle LEDAGA a été réfrigéré dans l'espace prévu sur la boîte.
- **Ne PAS utiliser** un tube ouvert ou non ouvert de LEDAGA **après 60 jours** au réfrigérateur.
- Si le produit est laissé à la température ambiante pendant plus d'une heure, il faut en parler à un professionnel de la santé avant de l'utiliser.
- Demander à un pharmacien comment jeter en toute sécurité les gants en nitrile usagés, le sac en plastique et tout produit LEDAGA inutilisé. Ne pas les jeter dans les ordures ménagères. Ces mesures aideront à prévenir l'exposition secondaire à LEDAGA. Ils contribueront également à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de LEDAGA :

- Communiquer avec un professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.recordatirarediseases.com/fr-ca>), ou peut être obtenu en composant le 1 877 827-1306.

Le présent dépliant a été rédigé par Recordati Rare Diseases Canada Inc.

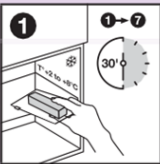
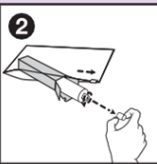

Dernière révision : 10 février 2023

Une copie de la carte destinée au patient incluse dans l'emballage de LEDAGA est présentée ci-dessous.


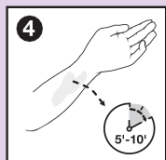
Partie avant extérieure



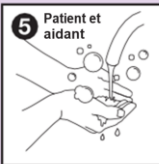
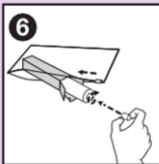

Partie extérieure 1

 <p>1 Appliquez LEDAGA immédiatement après l'avoir sorti du réfrigérateur ou dans les 30 minutes qui suivent.</p>	 <p>2 Ouvrez le sac en plastique, sortez LEDAGA de sa boîte et ouvrez le tube. Avant la première utilisation, percez le sceau à l'aide du capuchon. N'utilisez pas LEDAGA si le sceau est absent ou endommagé.</p>	 <p>3 Patient Appliquez une fine couche sur la peau complètement sèche, au moins 4 heures avant ou 30 minutes après une douche ou le lavage.</p>
--	---	---

Partie extérieure 2

<p>L'aidant doit porter des gants jetables en nitrile (pour la protection) avant d'appliquer une fine couche sur la peau complètement sèche. Après l'application, retirez les gants en les retournant pour éviter tout contact avec LEDAGA.</p>	 <p>3 Aidant</p>	<p>Laissez sécher le gel (5 à 10 minutes) avant de couvrir la zone traitée avec des vêtements. N'utilisez pas de bandages étanches à l'air ou à l'eau. LEDAGA est inflammable. Évitez tout contact avec le feu, les flammes et le tabagisme jusqu'à ce que le produit soit sec. N'appliquez pas un autre produit sur la peau dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent l'application de LEDAGA.</p>	 <p>4 5'-10'</p>
---	--	--	---

Partie extérieure 3

 <p>5 Patient et aidant Immédiatement après l'application, lavez-vous les mains à l'eau et au savon.</p>	 <p>6 Avec des mains propres, fermez le tube, remettez-le dans la boîte, puis dans le sac en plastique transparent refermable et refermez celui-ci.</p>	 <p>7 Placez le sac en plastique transparent refermable dans le réfrigérateur. Gardez hors de la portée des enfants.</p>
---	--	---

Partie intérieure

In case of skin contact with LEDAGA in individuals other than the patients, wash area with soap and water for 15 mins. Remove and wash contaminated clothing. If non-affected areas of patients' skin are exposed, wash area with soap and water. If LEDAGA gets in your eyes, nose, mouth or other mucous membranes, follow the instructions in the leaflet and get medical help. The child resistant plastic bag supplied with LEDAGA is to prevent secondary exposure and contaminations. Do NOT throw away unused LEDAGA, the plastic bag or used nitrile gloves in the trash. Ask your pharmacist how to dispose of these.

En cas de contact cutané avec LEDAGA chez des personnes autres que les patients, lavez la zone avec du savon et de l'eau pendant 15 minutes. Enlevez et lavez les vêtements contaminés. Si des zones non affectées de la peau du patient sont exposées, lavez la zone avec de l'eau et du savon. Si LEDAGA entre en contact avec vos yeux, votre nez, votre bouche ou d'autres muqueuses, suivez les instructions de la notice et consultez un médecin. Le sac en plastique à l'épreuve des enfants fourni avec LEDAGA est destiné à éviter les expositions secondaires et les contaminations. Ne jetez PAS le LEDAGA non utilisé, le sac en plastique ou les gants en nitrile usagés à la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment vous en débarrasser.