

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LEUKERAN 2 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de chlorambucil.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 67,65 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés marrons, arrondis, biconvexes, pelliculés ; comprimés biconvexes dont une face est gravée d'un « L » et l'autre de la mention « GX EG 3 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Leukeran est indiqué dans :

- la maladie de Hodgkin ;
- certaines formes de lymphomes non hodgkiniens ;
- la leucémie lymphoïde chronique ;
- la macroglobulinémie de Waldenström.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Consulter la littérature correspondante pour les détails complets du schéma de traitement utilisé.

Leukeran est un agent cytotoxique puissant à n'utiliser que sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des médicaments cytostatiques.

Si un patient omet une prise de Leukeran, il ne doit pas prendre une dose double pour compenser la prise oubliée, mais reprendre le programme normal de prise.

### Posologie

#### **ADULTES**

##### *Maladie de Hodgkin*

Leukeran utilisé seul dans le traitement palliatif de la maladie à un stade avancé : 0,2 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines.

Leukeran est en général administré en association avec d'autres agents antitumoraux et différents schémas de traitement ont été utilisés.

Leukeran a été utilisé comme traitement alternatif à la chlorméthine. Sa toxicité était moindre et les résultats thérapeutiques similaires.

##### *Lymphomes non hodgkiniens*

Leukeran utilisé seul : la dose habituelle de départ est de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines, suivie d'une dose d'entretien réduite ou d'un traitement poursuivi par intermittence.

Leukeran est utile dans le traitement des patients présentant des lymphomes lymphocytiques diffus à un stade avancé et lors de récurrences après radiothérapie.

Chez les patients atteints de lymphomes lymphocytiques non hodgkinien en stade avancé, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les résultats obtenus avec le chlorambucil seul ou le chlorambucil associé à d'autres agents chimiothérapeutiques.

#### *Leucémie lymphoïde chronique*

En général, le traitement par Leukeran démarre lorsque le patient développe des symptômes ou lorsqu'il y a des signes d'insuffisance de la fonction médullaire révélés à partir de la formule sanguine périphérique.

La dose de départ est de 0,15 mg/kg/jour jusqu'à diminution du nombre total de leucocytes à 10 000 par microlitre. Quatre semaines après l'arrêt du premier traitement, la cure peut être recommencée à la dose de 0,1 mg/kg/jour.

Après deux ans, le taux de leucocytes redevient normal chez la majorité des patients. On ne palpe plus de dilatation de la rate et des ganglions lymphatiques et le taux de lymphocytes dans la moelle osseuse est réduit à moins de 20 %.

Les patients présentant des signes d'insuffisance médullaire doivent être traités préalablement à la prednisolone. On commencera le traitement par Leukeran dès qu'il y a des signes évidents de régénération médullaire.

La comparaison entre un traitement discontinu à hautes doses de chlorambucil et un traitement journalier de chlorambucil n'a pas révélé de différences tant du point de vue de la réponse thérapeutique que du point de vue de la fréquence des effets secondaires entre les deux groupes de traitement.

#### *Macroglobulinémie de Waldenström*

Leukeran est l'un des choix de traitement pour cette indication.

La dose de départ est de 6 à 12 mg/jour jusqu'à leucopénie ; la dose d'entretien est de 2 à 8 mg/jour.

### **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

Lors d'infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse ou si la moelle osseuse est hypoplasique, la dose ne peut pas dépasser 0,1 mg/kg/jour (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

L'ajustement de la dose n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Les patients qui montrent des signes d'insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés parce qu'ils sont susceptibles de développer une myélosuppression associée à une azotémie (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés en prêtant attention aux signes et symptômes de toxicité. Le chlorambucil étant principalement métabolisé dans le foie, il faudra envisager une réduction de la dose chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. Cependant, les données dont on dispose sur les patients insuffisants hépatiques sont insuffisantes pour établir une recommandation de dosage spécifique.

#### *Population âgée*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients âgés. Cependant, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale, cardiaque et hépatique. Il y a lieu d'être prudent en cas d'insuffisance. Bien que l'expérience clinique n'ait pas révélé de différences liées à l'âge dans la réponse, l'utilisation du médicament doit être généralement adaptée avec précaution chez les patients âgés, habituellement en commençant le traitement à la dose inférieure de la plage posologique.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Leukeran dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens chez le patient pédiatrique a été décrite. Les doses utilisées sont similaires aux doses pour les adultes.

#### Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Une mère sous chlorambucil ne doit pas allaiter (voir rubrique 4.6).

Le chlorambucil ne doit pas être utilisé chez les patients dont la maladie s'est montrée réfractaire à ce médicament lors d'un traitement antérieur.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur par chimiothérapie ne doivent pas être vaccinés par un vaccin vivant car une telle vaccination peut initier une infection chez le patient immunodéprimé.

Les patients susceptibles de recevoir une transplantation de cellules souches autologues ne doivent pas être traités à long terme avec le chlorambucil.

#### Surveillance

Afin d'éviter une suppression médullaire irréversible, une étroite surveillance hématologique est requise pour tous les patients traités. Les paramètres hématologiques doivent être vérifiés avant chaque administration et régulièrement pendant le traitement.

Aux doses thérapeutiques, le chlorambucil a surtout un effet sur le taux de lymphocytes et moins sur les taux de neutrophiles, de thrombocytes et d'hémoglobine.

Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement aux premiers signes de diminution du taux de neutrophiles mais il faut garder à l'esprit que cette baisse peut continuer pendant 10 jours ou plus après la prise de la dernière dose; et quand la dose totale approche de 6,5 mg/kg, il y a un risque de lésion irréversible de la moelle osseuse.

Leukeran doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont subi une radiothérapie ou qui ont reçu d'autres médicaments cytotoxiques dans les 4 semaines qui précèdent le traitement par Leukeran.

Lors d'infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse ou si la moelle osseuse est hypoplasique, la dose peut être réduite (voir rubrique 4.2).

#### Population pédiatrique

Les enfants atteints d'un syndrome néphrotique, les patients chez lesquels des traitements courts à hautes doses sont prescrits et les patients avec des antécédents de convulsions doivent être suivis de façon rigoureuse après administration de Leukeran car il peut y avoir un risque accru de convulsions chez ces patients (voir rubrique 4.8). Le chlorambucil peut provoquer une aménorrhée ou une azoospermie chez les patients prépubères. Ces patients doivent être informés de la conservation d'ovules ou de sperme avant le traitement par chlorambucil (voir rubrique 4.6, 4.8).

#### *Population âgée*

Une surveillance de la fonction rénale ou hépatique est conseillée chez les patients âgés traités par le chlorambucil. Faire preuve de prudence en cas d'insuffisance (voir rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

Les patients avec insuffisance rénale doivent être surveillés car ils sont plus sensibles à une suppression médullaire associée à une azotémie.

### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients avec insuffisance hépatique sévère, il est recommandé de réduire la dose (voir rubrique 4.2).

## **MUTAGENICITE ET CARCINOGENICITE**

Le chlorambucil peut provoquer des anomalies au niveau de la chromatine ou des chromosomes chez l'homme.

Des affections hématologiques malignes aiguës secondaires (leucémie et syndrome myélodysplasique surtout) ont été rapportées, particulièrement après un traitement prolongé (voir rubrique 4.8).

Une étude comparative effectuée chez des patientes souffrant de cancer de l'ovaire entre celles recevant des agents alkylants et celles n'en recevant pas, a montré que l'usage d'agents alkylants, dont le chlorambucil, augmente significativement l'incidence de leucémie aiguë.

Une leucémie myéloïde aiguë a été observée dans une faible proportion de patientes recevant du chlorambucil en traitement adjuvant à long terme du cancer du sein.

Les avantages du traitement de Leukeran doivent être évalués par rapport au risque de leucémie.

Les comprimés de Leukeran 2 mg contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur par chimiothérapie ne peuvent pas être vaccinés par un vaccin vivant (voir section 4.4).

Les analogues des bases puriques (tels que la fludarabine, la pentostatine et la cladribine) ont augmenté la cytotoxicité du chlorambucil *ex vivo* ; cependant l'importance clinique de cette découverte n'est pas connue.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'utilisation concomitante de phénylbutazone nécessite une réduction de la dose de chlorambucil étant donné l'augmentation potentielle de la toxicité du chlorambucil.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Le chlorambucil doit, autant que possible, être évité pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre.

Dans tous les cas, il faut évaluer l'avantage éventuel pour la patiente par rapport au risque potentiel pour le fœtus.

Des moyens contraceptifs adéquats sont préconisés, quand un des deux partenaires est traité par Leukeran. Des mesures contraceptives sont requises avant le traitement, pendant le traitement et pendant 3-6 mois après le traitement.

#### Allaitement

Des données physico-chimiques suggèrent une excrétion du melphalan et de ses métabolites dans le lait humain. On ne peut donc pas exclure un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons. En conséquence, le melphalan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Le chlorambucil peut inhiber la fonction ovarienne. Une aménorrhée a été rapportée suite à un traitement par chlorambucil.

Le chlorambucil peut provoquer une azoospermie bien qu'une dose totale d'au moins 400 mg soit nécessaire.

Le chlorambucil peut provoquer une aménorrhée ou une azoospermie chez les patients prépubères. Ces patients doivent être informés de la conservation d'ovules ou de sperme avant le traitement par chlorambucil (voir rubrique 4.6, 4.8).

Néanmoins, divers degrés de récupération de la spermatogenèse ont été rapportés chez des patients souffrant de lymphomes et traités par le chlorambucil à des doses totales de 410 à 2600 mg.

## TERATOGENICITE

Le chlorambucil est potentiellement tératogène; il peut induire une agénésie rénale unilatérale et une hypoplasie de l'urètre (voir rubrique 5.3).

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune information sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est disponible.

### 4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables liés au chlorambucil sont associés à l'activité cytotoxique du médicament. Tout en tenant compte de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables associés au traitement par chlorambucil, il est important de déterminer les indications pour lesquelles ce médicament est utilisé, ainsi que les bénéfices potentiels de ce médicament.

Il n'existe pas pour ce produit de documentation clinique moderne pouvant être utilisée comme soutien pour déterminer la fréquence des effets indésirables. Les effets indésirables ont été déterminés principalement sur base des données de pharmacovigilance ; les fréquences sont donc des fréquences de signalement et non de "vraies" fréquences. Les effets indésirables peuvent varier en incidence en fonction de la dose reçue et également en cas d'administration en association avec d'autres agents thérapeutiques.

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables très fréquents sont la suppression médullaire, la leucopénie, la neutropénie, la thrombocytopénie (voir rubrique 4.4). Les cancers hématologiques aigus secondaires sont fréquents (voir rubrique 4.4).

Système d'organes		Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Fréquent	Des affections hématologiques malignes aiguës secondaires (leucémies et syndrome myélodysplasique surtout), particulièrement après un traitement prolongé.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopénie ou suppression médullaire <sup>1</sup>
	Fréquent	Anémie
	Très rare	Dépression médullaire irréversible
Affections du système immunitaire	Rare	Une hypersensibilité, telle qu'une urticaire ou un œdème angioneurotique après administration de la dose initiale ou des doses suivantes. (Voir Affections de la peau et du tissu sous-cutané.)
Affections du système nerveux	Fréquent	Convulsions chez la population pédiatrique souffrant de syndrome néphrotique.
	Rare	Crises convulsives <sup>2</sup> , partielles et/ou généralisées chez les patients pédiatriques et des adultes ayant reçu des doses thérapeutiques journalières ou des schémas courts à haute dose de chlorambucil.

	Très rare	Des troubles du mouvement, tels que tremor, contractions musculaires et myoclonie en l'absence de convulsions. Neuropathie périphérique.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Fibrose interstitielle pulmonaire <sup>3</sup> , pneumonie interstitielle.
Affections gastrointestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées et ulcérations buccales.
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatotoxicité et jaunisse.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée.
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique <sup>4</sup> (voir Affections du système immunitaire).
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Cystite stérile.
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Pyrexie.

1. Malgré sa fréquence, la suppression médullaire est généralement réversible si le traitement au chlorambucil est arrêté à temps.
2. Les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques peuvent être particulièrement exposés.
3. Une fibrose pulmonaire interstitielle grave a été occasionnellement signalée chez des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique ayant reçu un traitement de longue durée par le chlorambucil. Néanmoins, la fibrose pulmonaire peut être réversible à l'arrêt du traitement.
4. Les éruptions cutanées peuvent évoluer vers des pathologies sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique.

#### Population pédiatrique

Les enfants atteints de syndrome néphrotique peuvent également présenter une augmentation du risque de convulsions. Le chlorambucil peut interférer avec la fonction ovarienne et la spermatogenèse chez les patients prépubères (voir rubriques 4.4 et 4.6).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte postale 97

Madou

1000 Bruxelles

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmips.be](mailto:adr@afmips.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **4.9 Surdosage**

*Symptômes et signes :*

Une pancytopénie réversible est le symptôme principal en cas de surdosage accidentel.

Une toxicité neurologique, allant d'un comportement agité et ataxique jusqu'à des crises épileptiques multiples (grand mal), a aussi été rapportée.

*Traitement :*

Étant donné qu'il n'y a pas d'antidote connu, la formule sanguine doit être surveillée et des mesures de soutien doivent être prises, avec éventuellement recours à des transfusions sanguines.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, agents alkylants, analogues de moutarde azotée, Code ATC : L01AA02.

##### Mécanisme d'action

Le chlorambucil est un dérivé aromatique de moutarde azotée, doté d'un effet alkylant bifonctionnel.

En plus de l'interférence au niveau de la réplication d'ADN, le chlorambucil induit une apoptose cellulaire par accumulation de protéine p53 cytosolique et l'activation d'un promoteur d'apoptose (Bax).

L'alkylation a lieu par formation d'un radical éthylène-imonium très réactif. Le mécanisme d'action repose vraisemblablement sur la formation de ponts entre 2 brins d'ADN par le dérivé éthylène-imonium, ce qui interfère avec la réplication

##### Effets pharmacodynamiques

L'effet cytotoxique du chlorambucil est dû au chlorambucil ainsi qu'à son métabolite principal, la moutarde phénylacétique (voir rubrique 5.2).

##### Mécanisme de résistance

Le chlorambucil est un dérivé aromatique de moutarde azotée et la résistance aux moutardes azotées a été signalée comme étant secondaire à : des altérations du transport de ces agents et de leurs métabolites par le biais de diverses protéines multirésistantes, des altérations de la cinétique des liaisons transversales d'ADN formées par ces agents et des modifications de l'apoptose et une modification de l'activité de réparation de l'ADN. Le chlorambucil n'est pas un substrat de protéine-1 multirésistante (MRP1 ou ABCC1), mais les glutathion-conjugués sont des substrats de MRP1 (ABCC1) ET MRP2 (ABCC2).

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Leukeran chez les enfants n'a pas été établie. Toutefois l'utilisation du Leukeran dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant a été décrite quand le bénéfice individuel attendu pour le patient est supérieur aux risques encourus (voir rubrique 4.2 and 4.4).

#### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le chlorambucil est bien absorbé par diffusion passive dans le tractus gastro-intestinal ; il est mesurable dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration. La biodisponibilité du chlorambucil oral est d'environ 70 % à 100 % après l'administration de doses uniques de 10 à 200 mg. Une étude menée chez 12 patients recevant 0,2 mg/kg de chlorambucil par voie orale, a démontré que la concentration plasmatique maximale ajustée à la dose moyenne ( $492 \pm 160$  ng/ml) était atteinte 15 minutes à 2 heures après l'administration.

Conformément à l'absorption rapide et prévisible du chlorambucil, il a été démontré que la variabilité inter-patient de la pharmacocinétique plasmatique du chlorambucil est relativement faible après des doses orales de 15 à 70 mg (variabilité intra-patient avec un facteur de 2, et variabilité inter-patient avec un facteur de 2 à 4 dans l'ASC).

L'absorption du chlorambucil est réduite lorsqu'il est pris après les repas. Dans une étude portant sur dix patients, la prise de nourriture a augmenté de plus de 100 % le délai médian pour atteindre la  $C_{max}$ , réduit la concentration du pic plasmatique de plus de 50 % et réduit l'ASC ( $0- \pm$ ) moyenne d'environ 27 % (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Le chlorambucil présente un volume de distribution d'environ 0,14 à 0,24 l/kg. Le chlorambucil se lie par covalence aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (98 %) et se lie par covalence aux globules rouges sanguins.

### Biotransformation

Le chlorambucil est entièrement métabolisé dans le foie par monodichloroéthylation et  $\beta$ -oxydation, avec formation de la moutarde phénylacétique (MAAP) comme métabolite principal, qui possède une activité alkylante chez les animaux. Le chlorambucil et la MAAP se dégradent *in vivo* en formant des dérivés monohydroxylés et dihydroxylés. De plus, le chlorambucil réagit avec le glutathion pour former des conjugués mono- et diglutathion de chlorambucil.

Après l'administration d'environ 0,2 mg/kg de chlorambucil par voie orale, le MAAP a été détecté dans le plasma de certains patients dès la 15<sup>e</sup> minute et la concentration plasmatique ajustée à la dose moyenne ( $C_{max}$ ) de  $306 \pm 73$  ng/ml a été atteinte dans les 1 à 3 heures suivantes.

### Élimination

La demi-vie d'élimination terminale moyenne est comprise entre 1,3 et 1,5 heure pour le chlorambucil ; elle est d'environ 1,8 heure pour le MAAP. Le degré d'élimination rénale du chlorambucil non modifié ou de MAAP est très faible ; moins de 1 % de la dose administrée de chacun est éliminé dans l'urine en 24 heures, le reste de la dose est éliminé principalement sous forme de dérivés monohydroxylés et dihydroxylés

### Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité de l'exposition par rapport à la dose a été démontrée pour des doses uniques de chlorambucil (15 à 70 mg) chez cinq patients atteints de leucémie lymphoïde chronique présentant une variabilité intra- et inter-individuelle élevée. Selon un ordre aléatoire, les patients ont reçu 15, 40, 60 et 70 mg de chlorambucil par voie orale. La courbe des concentrations plasmatiques de chlorambucil au cours du temps a varié de deux à quatre fois entre les patients à chaque dose. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de moutarde phénylacétique au cours du temps était plus élevée et variait du simple au double entre les patients. Chez un même patient, la valeur de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques au cours du temps, corrigée en fonction de la dose, variait également du simple au double. Aucune relation de dépendance à la dose n'a été observée pour le chlorambucil ou son métabolite. L'élimination plasmatique des deux composés était rapide, avec des demi-vies respectives de 1,01 et 1,94 heure.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Mutagénicité et carcinogénicité

Comme pour les autres cytotoxiques, le chlorambucil a un effet mutagène in vitro et lors de tests de génotoxicité in vivo ; il est carcinogène chez l'animal et chez l'homme.

#### Toxicologie de la reproduction

Chez les rats, l'on a montré que le chlorambucil a un effet délétère sur la spermatogénèse et produit une atrophie testiculaire.

#### Tératogénicité

Le chlorambucil engendre des anomalies du développement telles que formation d'une queue courte ou en tire-bouchon, une microcéphalie et exencéphalie, des anomalies digitales dont ectro-, brachy-, syn- et polydactylie et des anomalies des os longs telles que réduction de la longueur, absence de l'un ou l'autre composants, absence totale de sites d'ossification chez l'embryon de souris et de rats après administration d'une dose unique de 4-20 mg/kg. L'on a aussi montré que le chlorambucil engendre des anomalies rénales dans la descendance de rats ayant reçu une seule injection péritonéale de 3-6 mg/kg.

#### Propriétés pharmacocinétiques au niveau cérébral et plasmatique

Après administration par voie orale de chlorambucil marqué au carbone 14 à des rats, les concentrations les plus élevées de matériau avec marqueur radioactif ont été trouvées dans le plasma, dans le foie et dans les reins. Seules de faibles concentrations ont été mesurées dans les tissus cérébraux des rats après l'administration de chlorambucil par voie intraveineuse.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé

Lactose anhydre – Cellulose microcristalline – Silice colloïdale anhydre – Acide stéarique

Pelliculage du comprimé

Hypromellose – Oxyde de fer jaune synthétique (E172)– Macrogol 400 – Dioxyde de titane (E171) - Oxyde de fer rouge synthétique (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Des études menées chez l'animal ont montré que l'utilisation concomitante de phénylbutazone nécessite une réduction de la dose de chlorambucil étant donnée l'augmentation potentielle de la toxicité du chlorambucil.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de chlorambucil sont des comprimés marrons, ronds, biconvexes et pelliculés ; une face est gravée d'un « L », l'autre face de la mention « GX EG3 ».

Flacon en verre de 50 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Il est conseillé de prendre des mesures de protection adéquates lors de la manipulation de produits cytostatiques tels que le Leukeran.

Tant que l'extérieur du comprimé est intact, il n'y a pas de risques lors de la manipulation.  
Les comprimés de Leukeran ne doivent pas être divisés.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique : BE 227875  
Luxembourg : 2008079853

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 octobre 2001  
Date de dernier renouvellement : 16février 2007

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

**Date d'approbation : 09/2022**