

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leukeran 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg chloorambucil.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 67,65 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Bruine, afgeronde, biconvexe, filmomhulde tabletten; biconvexe tabletten met aan één zijde de letter “L” in reliëf gedrukt en aan de andere zijde de vermelding “GX EG 3”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leukeran is aangewezen bij:

- De ziekte van Hodgkin;
- Bepaalde vormen van non-Hodgkin lymfoma;
- Chronische lymfoïde leukemie;
- Macroglobulinemie van Waldenström.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Raadpleeg de bijbehorende literatuur voor meer informatie over het gebruikte behandelingsschema

Leukeran is een krachtig cytotoxisch middel dat alleen mag worden gebruikt onder toezicht van artsen die ervaring hebben met het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen.

Als een patiënt een dosis Leukeran overslaat, mag er geen dubbele dosis worden ingenomen om de gemiste dosis in te halen, maar moet het normale doseringsschema worden hervat.

Dosering

VOLWASSENEN

Ziekte van Hodgkin

Leukeran in monotherapie, gebruikt bij de palliatieve behandeling van de ziekte in een gevorderd stadium: 0,2 mg/kg/dag gedurende 4 tot 8 weken.

Leukeran wordt meestal toegediend samen met andere antitumorale middelen. Er werden verschillende behandelingsschema's gebruikt.

Leukeran werd gebruikt als alternatieve behandeling voor chloormethine. Het was minder toxisch voor vergelijkbare therapeutische resultaten.

Non-Hodgkin lymfomen

Leukeran in monotherapie: de gebruikelijke aanvangsdosis bedraagt 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag gedurende 4 tot 8 weken, gevolgd door een lagere onderhoudsdosis of een intermitterende behandeling.

Leukeran is nuttig bij de behandeling van patiënten met diffuse lymfocyttaire lymfomen in een gevorderd stadium en bij recidieven na radiotherapie.

Bij patiënten met non-Hodgkin lymfocyttaire lymfomen in een gevorderd stadium blijkt geen significant verschil tussen de resultaten bekomen met chloorambucil alleen of chloorambucil in combinatie met andere chemotherapeutica.

Chronische lymfoïde leukemie

In het algemeen start de behandeling met Leukeran wanneer de patiënt symptomen ontwikkelt of er tekenen van beenmerginsufficiëntie zijn, aan het licht gebracht door de perifere bloedformule.

De aanvangsdosis bedraagt 0,15 mg/kg/dag tot vermindering van het totale aantal leukocyten tot 10.000 per microliter. Vier weken na het stoppen van de eerste behandeling kan de kuur herbegonnen worden aan de dosis van 0,1 mg/kg/dag.

Na twee jaar normaliseert het aantal leukocyten bij de meeste patiënten opnieuw. Er kan niet langer vergroting van milt en lymfeklieren gepalpeerd worden en het aantal lymfocyten in het beenmerg is gedaald tot minder dan 20 %.

Patiënten met tekenen van beenmergdepressie moeten van tevoren met prednisolon behandeld worden. De behandeling met Leukeran moet aangevat worden van zodra er duidelijke tekenen van beenmerggeneratie zijn.

De vergelijking tussen een discontinue behandeling met hoge dosissen chloorambucil en een dagelijkse behandeling met chloorambucil bracht geen verschillen aan het licht tussen de twee behandelingsgroepen op het gebied van therapeutische respons noch in de frequentie van bijwerkingen.

Macroglobulinemie van Waldenström

Leukeran is een van de behandelingsopties voor deze indicatie.

De aanvangsdosis bedraagt 6 tot 12 mg/dag tot leukopenie. De onderhoudsdosis bedraagt 2 tot 8 mg/dag.

SPECIALE POPULATIES

Bij lymfocyttaire beenmerginfiltratie of bij beenmerghypoplasie mag de dosis niet hoger zijn dan 0,1 mg/kg/dag (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing wordt niet nodig geacht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten die tekenen van nierinsufficiëntie vertonen, moeten nauwlettend opgevolgd worden omdat ze gevoeliger zijn om beenmergonderdrukking te ontwikkelen in associatie met een azotemie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van toxiciteit. Aangezien chloorambucil voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd, moet bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie een dosisvermindering worden overwogen. Omdat er momenteel echter onvoldoende gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie beschikbaar zijn, kan er geen specifiek doseringsadvies worden gedaan.

Oudere patiënten

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten. Het wordt echter aanbevolen om de nier-, hart- en leverfunctie te volgen. In geval van insufficiëntie is voorzichtigheid geboden. Hoewel de klinische ervaring niet heeft aangetoond dat er leeftijdsgebonden verschillen in respons zijn, moet het gebruik van het geneesmiddel in het algemeen met de nodige voorzichtigheid worden aangepast bij oudere patiënten, meestal door de behandeling te starten met de laagste dosis in het doseringsbereik.

Pediatrische patiënten

Gebruik van Leukeran bij de behandeling van de ziekte van Hodgkin en van non-Hodgkin lymfomen bij pediatrische patiënten werd beschreven. De aangewende dosissen zijn vergelijkbaar met de dosissen voor volwassenen.

Wijze van toediening

Chloorambucil tabletten worden oraal toegediend en moeten dagelijks op een lege maag worden ingenomen (ten minste een uur voor de maaltijd of drie uur na de maaltijd).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vrouwen mogen tijdens een behandeling met chloorambucil geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Chloorambucil mag niet worden gebruikt bij patiënten bij wie de ziekte tijdens een vorige behandeling ongevoelig is gebleken voor dit geneesmiddel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die een immuunonderdrukkende behandeling met chemotherapie krijgen, mogen niet gevaccineerd worden met een levend vaccin omdat dergelijke vaccinatie een infectie kan veroorzaken bij een immuungeprimeerde patiënt.

Patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie, mogen niet op de lange termijn met chloorambucil worden behandeld.

Toezicht

Om irreversibele beenmergonderdrukking te vermijden, is een nauwgezette hematologische controle vereist voor alle behandelde patiënten. Hematologische parameters moeten regelmatig en voor elke toediening worden gecontroleerd gedurende de behandeling.

Aan therapeutische dosissen heeft chloorambucil vooral een effect op het aantal lymfocyten en minder op het aantal neutrofielen, trombocyten en op het hemoglobinegehalte.

De behandeling moet niet onderbroken worden bij de eerste tekenen van verminderd aantal neutrofielen maar men moet voor ogen houden dat deze daling gedurende 10 dagen of langer na inname van de laatste dosis kan aanhouden; en wanneer de totale dosis 6,5 mg/kg nadert, bestaat er een risico op irreversibele beenmergbeschadiging.

Leukeran dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die radiotherapie hebben ondergaan of andere cytostatica hebben gebruikt in de 4 weken voorafgaand aan de behandeling met Leukeran.

Pediatrische patiënten

Kinderen die lijden aan nefrotisch syndroom, patiënten aan wie kortdurende behandelingen met hoge dosissen werden voorgeschreven en patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies moeten na toediening van Leukeran zorgvuldig opgevolgd worden omwille van een toegenomen convulsierisico bij deze patiënten (zie rubriek 4.8). Chloorambucil kan amenorroe of azoöspermie veroorzaken bij prepuberale patiënten. Deze patiënten moeten vóór de behandeling met chloorambucil worden geïnformeerd over de opslag van eicellen of sperma (zie rubriek 4.6, 4.8).

Oudere patiënten

Opvolging van de nier- of leverfunctie wordt aanbevolen bij oudere patiënten die met chloorambucil worden behandeld. Wees voorzichtig in geval van insufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie moeten opgevolgd worden omdat ze gevoeliger zijn voor beenmergonderdrukking in associatie met een azotemie.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het aanbevolen de dosis te verminderen (zie rubriek 4.2).

MUTAGENICITEIT EN CARCINOGENICITEIT

Chloorambucil kan chromatine- of chromosomenafwijkingen veroorzaken bij de mens.

Er werden secundaire acute bloedmaligniteiten (vooral leukemie en myelodysplastisch syndroom) gemeld, in het bijzonder na langdurige behandeling (zie rubriek 4.8).

Een studie bij patiënten met ovariumkanker vergeleek patiënten die alkylerende middelen kregen met deze die er geen kregen. De studie toonde aan dat gebruik van alkylerende middelen, waaronder chloorambucil, significant de incidentie van acute leukemie verhoogt.

Bij een klein deel van de patiënten die chloorambucil kregen als langetermijn adjuverende behandeling voor borstkanker, werd acute myeloïde leukemie waargenomen.

De voordelen van een behandeling met Leukeran moeten geëvalueerd worden tegenover het risico op leukemie.

De Leukeran 2 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten die een immuunonderdrukkende behandeling met chemotherapie krijgen, mogen niet gevaccineerd worden met een levend vaccin (zie rubriek 4.4).

Analogen van purinebasen (zoals fludarabine, pentostatine en cladribine) hebben de cytotoxiciteit van chloorambucil ex vivo verhoogd; de klinische relevantie van deze bevindingen is echter onbekend.

Studies bij dieren toonden aan dat, bij gelijktijdig gebruik van fenylobutazon, de dosis chloorambucil moet verlaagd worden omwille van mogelijk toegenomen toxiciteit van chloorambucil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Chloorambucil moet zoveel mogelijk vermeden worden tijdens de zwangerschap, vooral gedurende het eerste zwangerschapstrimester.

Telkens moet het eventuele voordeel voor de patiënte afgewogen worden tegenover het mogelijke risico voor de foetus.

Gebruik van doeltreffende contraceptiva wordt aanbevolen indien één van beide partners met Leukeran behandeld wordt. Vóór de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 3-6 maanden na de behandeling zijn anticonceptiemaatregelen vereist.

Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens wijzen op afscheiding van melfalan en zijn metabolieten in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen of zuigelingen kan dus niet worden uitgesloten. Daarom is melfalan gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Chloorambucil kan de ovariumfunctie remmen. Er werd amenorree gemeld na behandeling met chloorambucil.

Chloorambucil kan azoöspermie veroorzaken ofschoon daarvoor een totale dosis van minstens 400 mg noodzakelijk is.

Chloorambucil kan amenorroe of azoöspermie veroorzaken bij prepuberale patiënten. Deze patiënten moeten vóór de behandeling met chloorambucil worden geïnformeerd over de opslag van eicellen of sperma (zie rubriek 4.6, 4.8).

Toch werden uiteenlopende graden van herstel van de spermatogenese gemeld bij lymfomapatiënten die behandeld werden met chloorambucil aan totale dosissen van 410 tot 2600 mg.

TERATOGENICITEIT

Chloorambucil kan teratogeen zijn; het kan leiden tot een unilaterale nieragenesie en uterusypoplasie (zie rubriek 5.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meeste aan chloorambucil gerelateerde bijwerkingen worden in verband gebracht met de cytotoxische werking van het geneesmiddel. Rekening houdend met de frequentie en de ernst van de bijwerkingen die in verband worden gebracht met de behandeling met chloorambucil, is het belangrijk om te bepalen voor welke indicaties dit geneesmiddel wordt gebruikt en wat de mogelijke voordelen van dit geneesmiddel zijn.

Er bestaat voor dit product geen recente klinische documentatie die gebruikt kan worden om de frequentie van bijwerkingen te bepalen. Bijwerkingen zijn voornamelijk bepaald op basis van gegevens over de geneesmiddelenbewaking; de frequenties zijn dus meldingsfrequenties en geen “daadwerkelijke” frequenties. De bijwerkingen kunnen in incidentie variëren naargelang de toegediende dosis en ook in geval van toediening samen met andere therapeutische middelen.

De volgende overeenkomst werd gebruikt voor de indeling van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Veel voorkomende bijwerkingen zijn beenmergonderdrukking, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie (zie rubriek 4.4). Secundaire acute leukemie komt vaak voor (zie rubriek 4.4).

Orgaansysteem		Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Secundaire acute hematologische maligniteiten (voornamelijk leukemie, myelodysplastisch syndroom), vooral na langdurige behandeling.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie of beenmergonderdrukking ¹
	Vaak	Anemie
	Zeer zelden	Irreversibele beenmergonderdrukking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Een overgevoeligheidsreactie, zoals urticaria of angioneurotisch oedeem na toediening van de aanvangsdosis of volgende dosissen. (zie Huid- en onderhuidaandoeningen.)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Convulsies bij pediatrie patiënten met nefrotisch syndroom.

	Zelden	Stuipen ² , gedeeltelijk en/of gegeneraliseerd bij pediatrische patiënten en volwassenen die dagelijkse therapeutische dosissen of korte hoge doseringen chloorambucil hebben ontvangen.
	Zeer zelden	Bewegingsstoornissen zoals tremor, spiercontracties, myoclonus zonder stuipen. Perifere neuropathie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Interstitiële longfibrose ³ , interstitiële pneumonie.
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree en zweervorming in de mond.
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatotoxiciteit en geelzucht.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag.
	Zelden	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse ⁴ (zie Immuunsysteemaandoeningen).
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Steriele cystitis.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Frequentie niet bekend	Amenorroe, azoöspermie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Pyrexie.

1. Ondanks zijn frequentie is beenmergonderdrukking doorgaans omkeerbaar indien de behandeling met chloorambucil tijdig gestopt wordt.
2. Patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische stoornissen kunnen gevoeliger zijn.
3. Er werd af en toe ernstige interstitiële longfibrose gemeld bij patiënten met chronische, lymfoïde leukemie die een langdurige behandeling met chloorambucil hadden gekregen. Desalniettemin kan de longfibrose omkeerbaar zijn bij het stoppen van de behandeling.
4. De huiduitslag kan evolueren tot ernstige aandoeningen, zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Pediatrische patiënten

Kinderen met nefrotisch syndroom kunnen ook een verhoogd risico op aanvallen hebben. Chloorambucil kan de ovariële functie en spermatogenese bij prepuberale patiënten verstoren (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
Madou
1000 Brussel
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen:

Omkeerbare pancytopenie is het belangrijkste symptoom van accidentele overdosering.

Er werd eveneens neurologische toxiciteit gemeld, gaande van geagiteerd gedrag en ataxie tot meervoudige epilepsieaanvallen (grand mal).

Behandeling:

Omdat er geen gekend antidotum is, moet de bloedformule opgevolgd worden en moeten ondersteunende maatregelen genomen worden, eventueel met toepassing van bloedtransfusies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica en immunomodulantia, antineoplastica, alkylerende middelen, stikstofmosterdanalogen, ATC-code: L01AA02.

Werkingsmechanisme

Chloorambucil is een aromatisch derivaat van stikstofmosterd, met een bifunctioneel alkylarend effect.

Naast interferentie met DNA-replicatie, induceert chloorambucil cellulaire apoptose door accumulatie van het cytosolisch p53-eiwit en activering van een apoptosebevorderaar (Bax).

De alkylering gebeurt door vorming van een zeer reactieve ethyleen-imoniumradikaal. Het werkingsmechanisme berust ogenschijnlijk op brugvorming tussen de 2 DNA-strengen door het ethyleen-imoniumderivaat. Dit interfereert met de DNA-replicatie.

Farmacodynamische effecten

Het cytotoxische effect van chloorambucil berust zowel op chloorambucil als op het belangrijkste metaboliet daarvan, fenylazijnzuurmosterd (zie rubriek 5.2).

Resistentiemechanisme

Chloorambucil is een aromatisch derivaat van stikstofmosterd en de resistentie tegen stikstofmosterd is gemeld als een gevolg van: veranderingen in het transport van deze middelen en hun metabolieten via verschillende multiresistente proteïnen, veranderingen in de kinetiek van de DNA-crosslinks die door deze middelen worden gevormd en veranderingen in apoptose en veranderde DNA-reparatieactiviteit. Chloorambucil is geen substraat van het multiresistente proteïne 1 (MRP1 of ABCC1), maar de glutathionconjugaten van chloorambucil zijn wel substraten van MRP1 (ABCC1) en MRP2 (ABCC2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Leukeran bij kinderen is nog niet vastgesteld. Gebruik van Leukeran bij de behandeling van de ziekte van Hodgkin en van non-hodgkinlymfomen bij pediatrie patiënten werd beschreven wanneer het verwachte individuele voordeel voor de patiënt groter is dan de risico's (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Chloorambucil wordt goed uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd via passieve diffusie en is binnen

1530 minuten na toediening meetbaar. De biologische beschikbaarheid van oraal chloorambucil bedraagt na toediening van enkelvoudige doses van 10 tot 200 mg ongeveer 70% tot 100%. Een studie bij 12 patiënten die langs orale weg 0,2 mg/kg chloorambucil kregen, toonde dat de maximale plasmaconcentratie, aangepast aan de gemiddelde dosis (492 ± 160 ng/ml), bereikt werd 15 minuten tot 2 uren na toediening.

In overeenstemming met de snelle, voorspelbare absorptie van chloorambucil is aangetoond dat de interindividuele variabiliteit in de plasma-farmacokinetiek van chloorambucil relatief klein is na orale dosissen van 15 tot 70 mg (2-voudige variabiliteit tussen patiënten en een 2- tot 4-voudige variabiliteit tussen patiënten in de AUC-waarde).

De absorptie van chloorambucil is verminderd bij toediening na voedselinname. In een onderzoek met 10 patiënten, verhoogde voedselinname de mediane tijd tot het bereiken van C_{max} met meer dan 100% en verlaagde voedselinname de piekplasmaconcentratie met meer dan 50% en de gemiddelde AUC(0-∞) met ongeveer 27% (zie rubriek 4.2).

Distributie

Chloorambucil heeft een distributievolume van ongeveer 0,14-0,24 l/kg. Chloorambucil bindt covalent aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine (98%) en het bindt covalent aan rode bloedcellen.

Biotransformatie

Chloorambucil wordt volledig in de lever gemetaboliseerd door monodichloro-ethylering en bèta-oxidatie, waarbij fenylazijnzuurmosterd (PAAM) als belangrijkste metaboliet wordt gevormd. PAAM heeft bij dieren een alkylerende werking. Chloorambucil en PAAM worden *in vivo* afgebroken tot monohydroxy- en dihydroxyderivaten. Daarnaast reageert chloorambucil met glutathion, waarbij mono- en diglutathionylconjugaten van chloorambucil worden gevormd.

Na toediening van ongeveer 0,2 mg/kg oraal chloorambucil werd PAAM bij sommige patiënten al na 15 minuten in het plasma gedetecteerd en de plasmaconcentratie aangepast aan de gemiddelde dosis (C_{max}) van 306 ± 73 nanogram/ml werd bereikt binnen de 1 tot 3 daarop volgende uren.

Eliminatie

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van chloorambucil bedraagt 1,3-1,5 uur, terwijl die van PAAM 1,8 uur bedraagt. Slechts een klein deel chloorambucil of PAAM wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden; minder dan 1% van de toegediende dosis van beide stoffen wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden, waarbij de rest van de dosis voornamelijk als monohydroxy- en dihydroxyderivaten wordt geëlimineerd.

Lineariteit/ non-lineariteit

Proportionaliteit van de blootstelling ten opzichte van de dosis werd aangetoond voor enkelvoudige doses chloorambucil (15 tot 70 mg) bij vijf patiënten met chronische lymfatische leukemie met hoge intra- en interindividuele variabiliteit. In willekeurige volgorde kregen de patiënten 15, 40, 60 en 70 mg chloorambucil oraal toegediend. De plasmaconcentratiecurve van chloorambucil varieerde in de loop van tijd twee tot vier keer tussen patiënten bij elke dosis. Het gebied onder de plasmaconcentratiecurve van fenylazijnzuurmosterd was in de loop van tijd hoger en varieerde met een factor twee tussen de patiënten. Bij dezelfde patiënt varieerde het gebied onder de plasmaconcentratiecurve in de loop van tijd, aangepast voor de dosis, eveneens met een factor twee. Er werden geen dosis-afhankelijke relaties waargenomen voor chloorambucil of de metaboliet daarvan. De plasma-eliminatie van beide verbindingen verliep snel, met halfwaardetijden van respectievelijk 1,01 en 1,94 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Net zoals de andere cytotoxica, heeft chloorambucil een mutageen effect *in vitro* en tijdens genotoxiciteitstests *in vivo*. Het is carcinogeen voor dieren en mensen.

Reproductietoxiciteit

Bij ratten werd aangetoond dat chloorambucil een schadelijk effect heeft op de spermatogenese en

testisatrofie veroorzaakt.

Teratogeniciteit

Chloorambucil veroorzaakt ontwikkelingsstoornissen, zoals vorming van een korte of gekrulde staart, microcefalie en exencefalie, vinger- en teenafwijkingen waaronder ectro-, brachy-, syn- en polydactylie en afwijkingen van de lange beenderen, zoals verkorting, afwezigheid van één of ander bestanddeel, totale afwezigheid van verbeningskernen bij muizen- en rattenembryo's na toediening van een enige dosis van 4-20 mg/kg. Er werd ook aangetoond dat chloorambucil nierafwijkingen veroorzaakt bij afstammelingen van ratten die één enkele intraperitoneale injectie van 3-6 mg/kg kregen.

Farmacokinetische eigenschappen in de hersenen en het plasma

Na orale toediening van ¹⁴C gelabelde chloorambucil aan ratten werden de hoogste concentraties radioactief gelabeld materiaal gevonden in het plasma, de lever en nieren. In het hersenweefsel van de ratten werden na intraveneuze toediening van chloorambucil slechts lage concentraties gemeten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Watervrije lactose – Microkristallijne cellulose – Colloïdale siliciumoxide – Stearinezuur

Filmomhulling van het tablet:

Hypromellose – Synthetische gele ijzeroxide (E172)– Macrogol 400 – Titaniumdioxide (E171) - Synthetische rode ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Studies bij dieren toonden aan dat de dosis chloorambucil moet verlaagd worden bij gelijktijdig gebruik van fenybutazon omwille van mogelijk toegenomen toxiciteit van chloorambucil.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten chloorambucil zijn bruine, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan één zijde de letter "L" in reliëf gedrukt en aan de andere zijde de vermelding "GX EG 3".

Glazen fles met 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het is aanbevolen om doeltreffende beschermingsmaatregelen te nemen bij het hanteren van cytostatische producten zoals Leukeran.

Zolang als de buitenlaag van de tablet ongeschonden blijft, is er geen risico.

De Leukeran tabletten mogen niet gedeeld worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 227875

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 2001.

Datum van laatste verlenging: 16 februari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2022