

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Leukeran® 2 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Chlorambucil.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 67,65 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Braune, runde, mit einem Filmüberzug versehene, bikonvexe Tabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „GX EG 3“, auf der anderen Seite „L“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenströms Makroglobulinämie

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Chlorambucil sollte nur von in der antineoplastischen Therapie erfahrenen Ärzten eingesetzt werden. Die nachfolgenden Dosierungsempfehlungen stellen nur allgemeine Richtwerte dar. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für weitergehende Informationen über die Behandlungsschemata sollte die entsprechende Literatur zu Rate gezogen werden.

Chlorambucil kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. Einzelheiten über die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten sollten der entsprechenden Literatur entnommen werden.

#### Dosierung

##### Chronisch lymphatische Leukämie

Als Monotherapie wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. Die anfängliche Dosierung beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht; sie wird ab dem 2. Behandlungskurs stufenweise um 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.

In Kombination mit Prednison beträgt die anfängliche Dosierung an Chlorambucil 5 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 bis 3, der Behandlungszyklus wird alle 14 Tage wiederholt. Ab dem 2. Behandlungskurs wird die Dosis stufenweise um 1,3 mg/m<sup>2</sup>/Tag bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.

##### Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome

In Kombination mit Prednison wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. Die anfängliche Dosierung beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht; sie wird ab dem 2. Behandlungskurs stufenweise um 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.

#### Waldenströms Makroglobulinämie:

Für diese Indikation stellt Chlorambucil eine Behandlungsmöglichkeit dar.

Als Monotherapie kann Chlorambucil kontinuierlich oder intermittierend gegeben werden. Bei kontinuierlicher Anwendung beträgt die tägliche Dosis 0,1 mg/kg Körpergewicht. Bei intermittierender Anwendung wird Chlorambucil in einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage gegeben. Der Behandlungszyklus wird alle 6 Wochen wiederholt. Die Therapiedauer beträgt in der Regel mehr als 6 Monate.

Eine Kombinationstherapie mit Chlorambucil und Prednison wird ebenfalls häufig angewendet (Dosierungen sind der Fachliteratur zu entnehmen).

## BESONDERE PERSONENGRUPPEN

### Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität überwacht werden. Da Chlorambucil hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt wird, sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion eine Dosisreduktion erwogen werden. Da allerdings keine aussagekräftigen Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, kann keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden und Chlorambucil sollte nur nach sorgfältiger Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Nierenfunktion scheint keinen Effekt auf die Elimination von Chlorambucil zu haben; auf Basis der pharmakokinetischen Daten wird daher eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion für nicht erforderlich gehalten (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Knochenmarkfunktion

Bei lymphatischer Infiltration des Knochenmarks oder bei hypoplastischem Knochenmark darf die tägliche Chlorambucil-Dosis nicht mehr als 0,1 mg/kg Körpergewicht betragen.

### Ältere Personen

Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Menschen durchgeführt. Die Überwachung der Nieren- und Leberfunktion wird allerdings empfohlen. Im Falle einer Einschränkung ist Vorsicht geboten. Obwohl sich in der klinischen Erfahrung keine altersbedingten Unterschiede des Ansprechens gezeigt haben, sollte die Dosierung bei älteren Patienten sorgfältig eingestellt werden und die Behandlung normalerweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnen.

### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen nicht zerbrochen oder zerkaut werden. Durch eine Einnahme der Leukeran 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert. Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens eine Stunde vor dem Essen bzw. drei Stunden nach dem Essen einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt; sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll sowie der

zugrunde liegenden Erkrankung. Die Therapie sollte abgesetzt werden bei Auftreten von toxischen Effekten, die der Weiterführung der Therapie entgegenstehen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leukeran 2 mg Filmtabletten sollten nicht verabreicht werden an Patienten mit:

- schweren Knochenmarkschäden;
  - kurz vorangegangener Röntgenbestrahlung oder Behandlung mit Zytostatika.
- Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Patienten, die sich potenziell einer Knochenmarktransplantation unterziehen werden, sollten nicht längerfristig mit Chlorambucil behandelt werden.

#### Überwachung

Da Leukeran eine irreversible Knochenmarkschädigung hervorrufen kann, sollte das Blutbild der Patienten während der Behandlung engmaschig kontrolliert werden.

In therapeutischen Dosen unterdrückt Chlorambucil die Bildung von Lymphozyten und hat einen geringer ausgeprägten Effekt auf Neutrophile, Thrombozyten und Hämoglobin. Chlorambucil muss nicht bei den ersten Anzeichen einer Neutropenie abgesetzt werden. Man sollte jedoch bedenken, dass eine Reduzierung der Neutrophilen noch über 10 Tage nach Absetzen der Therapie fortschreiten kann.

Kinder und Jugendliche mit einem nephrotischen Syndrom, Patienten, denen eine Hochdosistherapie verordnet wurde, und Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte sollten nach Gabe von Chlorambucil sorgfältig überwacht werden, da ein erhöhtes Risiko von Krampfanfällen besteht.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Da keine aussagekräftigen klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, sollte Chlorambucil nur nach sorgfältiger Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine aussagekräftigen klinischen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorliegen, sollte Chlorambucil nur nach sorgfältiger Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko einer durch Chlorambucil bedingten Anämie oder Urämie.

#### Mutagenität und Karzinogenität

Über akute sekundäre Malignitäten (insbesondere Leukämien und myelodysplastisches Syndrom) wurde berichtet, vor allem nach Langzeitbehandlung mit Chlorambucil (siehe auch Abschnitt 4.8). Bei Patientinnen mit Ovarial-Karzinom wurde infolge der Behandlung mit Zytostatika, einschließlich Chlorambucil, eine signifikant erhöhte Inzi-

denz von akuten Leukämien beobachtet. Bei einem kleinen Teil der mit Chlorambucil behandelten Patientinnen mit Mamma-Karzinom, die Chlorambucil adjuvant als Langzeitbehandlung erhielten, wurde über akute myeloische Leukämien berichtet. Bei der Anwendung von Chlorambucil muss das Leukämie-Risiko gegen den zu erwartenden therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

Chlorambucil wirkt in Tiermodellen erbgutschädigend, ferner wurden Chromosomenveränderungen bei Patienten, die mit Chlorambucil behandelt wurden, beobachtet. Männern, die mit Chlorambucil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung mit Chlorambucil und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Chlorambucil über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

**Lactoseunverträglichkeit:** Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Purin-Nukleosid-Analoga (z. B. Fludarabin, Pentostatin und Cladribin) verstärken die zytotoxische Wirkung von Chlorambucil *ex vivo*; die klinische Bedeutung dieses Befundes ist allerdings nicht bekannt.

Eine gleichzeitige Röntgenbestrahlung kann die Wirkung von Chlorambucil auf das Knochenmark verstärken.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenylbutazon-haltigen Arzneimitteln die Nebenwirkungen von Chlorambucil verstärkt werden. Daher wird eine verringerte Chlorambucil-Dosis empfohlen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Chlorambucil wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Chlorambucil sollte nicht während der Schwangerschaft, besonders nicht während des ersten Trimenons, angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Chlorambucil erhält (siehe Abschnitt 4.4). Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

##### Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

##### Fertilität

Chlorambucil kann die Ovarialfunktion unterdrücken und es wurde von Amenorrhoe in der Folge einer Chlorambucil-Therapie berichtet.

Als Folge der Behandlung mit Chlorambucil wurde das Auftreten von Azoospermie beobachtet, wobei eine Gesamtdosis von 400 mg Chlorambucil oder mehr notwendig zu sein scheint. Über eine Erholung der Spermienbildung unterschiedlichen Ausmaßes wurde bei Patienten mit Lymphomen, die zuvor mit Gesamtdosen von 410 bis 2600 mg Chlorambucil behandelt wurden, berichtet.

##### Teratogenität

Wie andere zytostatisch wirkende Arzneimittel ist auch Chlorambucil als teratogen anzusehen (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zur Wirkung von Leukeran auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen liegen keine Daten vor.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Für Chlorambucil existiert nach heutigen Maßstäben keine klinische Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Dosierung oder Kombination mit anderen Therapeutika unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ) nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome und Anzeichen

Bei Überdosierung traten in erster Linie reversible Panzytopenien auf. Außerdem wurden neurologische Symptome wie Erre-

gungszustände, Ataxien und wiederholte Grand-Mal-Anfälle beobachtet.

##### Behandlung

Da es kein Antidot für Chlorambucil gibt, sollte das Blutbild laufend kontrolliert werden. Entsprechende Allgemeinmaßnahmen (z. B. rechtzeitige Magenspülung, Infektionsprophylaxe) sollten durchgeführt und, falls notwendig, Bluttransfusionen verabreicht werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens, antineoplastisches Agens, alkylirendes Agens, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA02.

##### Wirkmechanismus

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als bifunktionelles alkylirendes Agens wirkt. Zusätzlich zur Hemmung der DNA-Replikation induziert Chlorambucil die Apoptose in Zellen durch Anreicherung von p53 im Zytosol und der anschließenden Aktivierung eines Apoptose-Aktivatoren (Bax). Damit wird die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen gehemmt.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Die zytotoxische Wirkung von Chlorambucil ist sowohl auf Chlorambucil als auch auf dessen Hauptmetabolit, Phenyllessigsäurelost (siehe Abschnitt 5.2) zurückzuführen.

##### Resistenzmechanismus

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat und es wurde berichtet, dass die Resistenzen gegenüber Stickstofflosen auf Folgendes zurückzuführen sind: Änderungen des Transportes dieser Substanzen und ihrer Metaboliten durch verschiedene Multidrug Resistance-Related Proteine, Änderungen in der Kinetik der durch diese Substanzen verursachten Verknüpfung der DNA Stränge (Cross-Links) und Änderungen in der Apoptose und veränderter DNA Reparaturaktivitäten. Chlorambucil ist kein Substrat des Multidrug Resistance-Related Protein 1 (MRP1 oder ABCC1), aber seine Glutathionkonjugate sind Substrate von MRP1 (ABCC1) und MRP2 (ABCC2).

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Chlorambucil wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt durch passive Diffusion resorbiert und ist innerhalb von 15–30 Minuten nach Verabreichung messbar. Die Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 70 % bis 100 % nach oraler Verabreichung von Chlorambucil als Einzeldosen von 10–200 mg. In einer Studie an 12 Patienten, denen ungefähr 0,2 mg/kg Chlorambucil oral verabreicht wurde, trat die mittlere, dosiskorrigierte maximale Plasmakonzentration ( $492 \pm 160$  ng/ml) zwischen 0,25 und 2 Stunden nach Verabreichung auf.

In Übereinstimmung mit der schnellen, vorhersagbaren Resorption von Chlorambucil konnte gezeigt werden, dass die inter-indi-

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute sekundäre hämatologische Malignitäten (insbesondere Leukämien und myelodysplastisches Syndrom), insbesondere nach Langzeitbehandlung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie oder Knochenmarkdepression <sup>1</sup>
	Häufig	Anämie
	Sehr selten	Irreversibles Knochenmarksversagen
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit wie Urtikaria und angioneurotisches Ödem nach Beginn oder im weiteren Verlauf der Behandlung. (Siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> )
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Konvulsionen bei Kindern und Jugendlichen mit einem nephrotischen Syndrom
	Selten	Konvulsionen <sup>2</sup> , partiell und/oder generalisiert; bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen, die normale therapeutische Tagesdosen von Chlorambucil oder eine Hochdosistherapie mit Chlorambucil erhalten
	Sehr selten	Nicht im Zusammenhang mit Konvulsionen stehende Bewegungsstörungen, einschließlich Tremor, Muskelzuckungen und Myoklonus. Periphere Neuropathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenfibrose <sup>3</sup> , interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Erkrankungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Ulzeration der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatotoxizität, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse <sup>4</sup> . (Siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> )
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Angioödem Sterile Zystitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Amenorrhoe, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Pyrexie

1. Wenngleich die Knochenmarkdepression häufig auftritt, ist sie gewöhnlich reversibel, wenn Chlorambucil frühzeitig genug abgesetzt wird.
2. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte können besonders empfindlich reagieren.
3. Eine schwere interstitielle Lungenfibrose wurde gelegentlich bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach Langzeitbehandlung beobachtet. Die Lungenfibrose kann sich nach dem Absetzen von Chlorambucil wieder zurückbilden.
4. Über das Fortschreiten von Hautausschlägen bis hin zu schweren Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

viduelle Variabilität der Pharmakokinetik von Chlorambucil im Plasma nach oralen Dosen zwischen 15 und 70 mg (2-fache Intra-Patient-Variabilität und eine 2 bis 4-fache Inter-Patient-Variabilität in der AUC) relativ gering ist.

Die Resorption von Chlorambucil ist bei Gabe nach Einnahme von Nahrung verringert. In einer Studie an 10 Patienten erhöhte die Einnahme von Nahrung die mittlere Zeitdauer bis zum Erreichen von  $C_{max}$  um mehr als 100 %, reduzierte die maximale Plasmakonzentration um mehr als 50 % und reduzierte die mittlere AUC ( $0-\infty$ ) um ungefähr 27 % (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verteilung

Chlorambucil weist ein Verteilungsvolumen von ungefähr 0,14–0,24 l/kg auf. Chlorambucil geht kovalente Bindungen mit Plasmaproteinen ein, in erster Linie mit Albumin (98 %), und bindet kovalent an Erythrozyten.

#### Biotransformation

Chlorambucil wird extensiv in der Leber mittels Monodichloroethylierung und  $\beta$ -Oxidation unter Bildung von Phenylessigsäure-

lost (PAAM) als dem Hauptmetaboliten verstoffwechselt, der im Tierversuch alkylierende Eigenschaften besitzt. Chlorambucil und PAAM zerfallen *in vivo* zu Monohydroxy- und Dihydroxy-Derivaten. Außerdem reagiert Chlorambucil mit Glutathion zu Mono- und Di-Glutathionkonjugaten des Chlorambucils.

Bei einigen Patienten wurde PAAM bereits 15 Minuten nach oraler Verabreichung von ungefähr 0,2 mg/kg Chlorambucil im Plasma gefunden, mittlere dosiskorrigierte Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von  $306 \pm 73$  ng/ml traten nach 1 bis 3 Stunden auf.

#### Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Chlorambucil liegt zwischen 1,3–1,5 Stunden und ungefähr 1,8 Stunden für PAAM. Der Grad der renalen Ausscheidung von unverändertem Chlorambucil oder PAAM ist sehr gering – weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird in Form von unverändertem Chlorambucil oder PAAM innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird hauptsächlich als Monohydroxy- und Dihydroxy-Derivate eliminiert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurde gezeigt, dass Chlorambucil die Spermatogenese schädigt und eine testikuläre Atrophie verursacht.

#### Teratogenität

Es wurde gezeigt, dass Chlorambucil nach oraler Einzelgabe von 4 bis 20 mg/kg Körpergewicht an Embryonen von Maus und Ratte Abnormalitäten in der Entwicklung wie Verkürzung und Krümmung des Schwanzes, Mikrozephalie und Exenzephalie, Abnormalitäten der Finger und Zehen einschließlich Ekto-, Brachy-, Syn-, und Polydaktylie und Abnormalitäten der langen Knochen wie Verkürzung, Fehlen ein oder mehrerer Glieder sowie völliges Fehlen der Knochenbildungsanlage verursacht. Ebenso wurde gezeigt, dass Chlorambucil nach intraperitonealer Einzelinjektion von 3 bis 6 mg/kg Körpergewicht bei den Nachkommen von Ratten renale Abnormalitäten verursacht.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

Wie andere zytotoxisch wirkende Arzneimittel ist Chlorambucil in *In-vitro*- und

*In-vivo*-Tests zur Genotoxizität mutagen und kanzerogen bei Tieren und Menschen.

Pharmakokinetik im Gehirn und Plasma  
Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Chlorambucil an Ratten wurden die höchsten Konzentrationen des radioaktiven Materials im Plasma, in der Leber und den Nieren gefunden. Nur geringe Konzentrationen wurden nach intravenöser Gabe von Chlorambucil in Gehirngewebe von Ratten gemessen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:  
Mikrokristalline Cellulose  
Lactose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Stearinsäure

Filmüberzug:  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Macrogol 400

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 25 [N 1] bzw. 50 [N 2] Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Leukeran 2 mg Filmtabletten sollten die Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika beachtet werden. Die Leukeran 2 mg Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Solange der Filmüberzug von Leukeran 2 mg Filmtabletten intakt ist, besteht kein Kontaminationsrisiko.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Es wird die Hochtemperaturverbrennung empfohlen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101971.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30. Dezember 2003

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt