



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

- Cytotoxique : **agent alkylant** bifonctionnel appartenant à la famille des moutardes azotées, déprimant sélectivement la lignée lymphoïde.
- Indications : Traitement des patients adultes atteints de
 - **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** ;
 - **Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens** ;
 - **Néphropathies membraneuses** avec syndrome néphrotique idiopathique (protéinurie $\geq 3,5$ g/jour ou ratio protéine/créatinine > 2) en association avec les corticostéroïdes.

Agent alkylant



PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Gélule blanche opaque dosée à **2 mg**
- Boîte de 30 gélules sous plaquettes thermoformées
- Conservation au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'hématologie, de néphrologie ou aux médecins compétents en maladie du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologie usuelle recommandée : **2 à 12 mg/jour** (1 à 6 gélules/jour) tous les jours (traitement continu) ou **6 à 10 mg/m²/jour pendant 5 jours** tous les 30 jours (cure discontinue). Posologie basée sur le poids corporel du patient.

- LLC : 0,15 mg/kg/jour jusqu'à diminution du nombre total de leucocytes à 10 000/ μ L, puis 0,1 mg/kg/jour 4 semaines après la fin de la 1^{ère} cure.
- Maladie de Hodgkin : 0,2 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines en monothérapie. Différents schémas en association.
- Lymphome non hodgkinien : 0,1 à 0,2 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines puis posologie quotidienne réduite ou cures intermittentes.
- Néphropathie membraneuse : 0,2 mg/kg/jour (mois 2, 4 et 6), en alternant avec des corticostéroïdes (mois 1, 3 et 5).

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP)



- IR **légère, modérée** ou **sévère** (DFG entre 15 et 60 mL/min/1,73 m²) : 1,5 à 9 mg/jour
- IR **terminale** (DFG < 15 mL/min/1,73 m²) ou **dialyse** : 1 à 6 mg/jour



- IH **légère** à **modérée** : surveillance étroite
- IH **sévère** : adaptation posologique

Modalités de prise : 1 prise/jour
à **heure fixe, le matin à jeun**

- En cas d'oubli : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆ Surveillance étroite en cours de traitement
◆ Système nerveux	◆ Risque de convulsions. Les patients soumis à un traitement intermittent à fortes doses et les patients aux antécédents convulsifs doivent être étroitement surveillés après l'administration de chlorambucil.
◆ Fonction pulmonaire	◆ Risque de fibrose pulmonaire. Surveillance clinique et radiologique en cas de traitement chronique
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt
Association déconseillée	Olaparib	⚠ Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du chlorambucil (toxicité)
	Phénytoïne, fosphénytoïne	⚠ Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le chlorambucil, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du chlorambucil par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne
Précaution d'emploi	Antivitamines K	⚠ ↗ Risque thrombotique et hémorragique (toxicité). Contrôler plus fréquemment l'INR.
	Antiacides gastriques, résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux	⚠ ↘ Absorption intestinale du chlorambucil (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Flucytosine	⚠ Risque de majoration de la toxicité hématologique (toxicité)
	Immunosuppresseurs	⚠ Immunodépression excessive avec risque de pseudo-lymphomes (toxicité)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
 D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition).
Stomatite, mucite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur, énanthème, ulcération non confluyente, alimentation solide) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (Hb < 10 g/dL, GB < 3 G/L, plaquettes < 75 G/L) ; voir § 4.2 du RCP). Arrêt du traitement si PNN < 2 G/L . Ajustement posologique en cas d'infiltration de la moelle osseuse par les lymphocytes ou de moelle osseuse hypoplasique (dose quotidienne maximale = 0,1 mg/kg de poids corporel).
Affections des organes de reproduction et du sein	
Aménorrhée, azoospermie	Stérilité réversible ou irréversible dans les deux sexes. Informer le patient du risque d'atteinte des gamètes et de la possibilité de leur conservation avant l'initiation du traitement.



D'autres EI peuvent survenir : agitation, confusion, convulsions, fibrose pulmonaire, hémopathies malignes aiguës, hyperuricémie, troubles neurologiques... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients