

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leukeran

2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2 mg chlorambucylu (*Chlorambucilum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Brazowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone napisem „GX EG3” po jednej stronie i „L” po drugiej stronie. Każda tabletka zawiera 2 mg chlorambucylu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma),
- przewlekłej białaczki limfatycznej,
- makroglobulinemii Waldenströma.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

PODCZAS USTALANIA SZCZEGÓŁOWEGO SCHEMATU LECZENIA NALEŻY KORZYSTAĆ Z ODPOWIEDNIEJ LITERATURY FACHOWEJ.

Leukeran podaje się doustnie.

Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa)

Dawkowanie u dorosłych

W paliatywnej monoterapii Leukeran stosuje się najczęściej w dawce 0,2 mg/kg m.c./dobę przez 4 do 8 tygodni. Zazwyczaj jednak jest on jednym ze składników polichemioterapii i stosuje się go według licznych protokołów. Leukeran można również stosować zamiast chlormetyny, z podobnym efektem leczniczym, ale mniejszym działaniem toksycznym.

Dawkowanie u dzieci

Leukeran można stosować w leczeniu choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej) u dzieci. Schematy dawkowania są podobne do stosowanych u dorosłych.

Niektóre postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma)

Dawkowanie u dorosłych

W monoterapii początkową dawkę, wynoszącą zwykle od 0,1 do 0,2 mg/kg m.c./dobę, stosuje się przez pierwsze 4-8 tygodni, po czym leczenie podtrzymujące prowadzi się albo stosując zmniejszone dawki dobowe, albo leczenie cykliczne.

Leukeran jest skuteczny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium rozlanego chłoniaka limfocytowego oraz pacjentów, u których występuje wznova po radioterapii.

U pacjentów z zaawansowanymi stadiami rozwoju nieziarniczego chłoniaka limfocytowego nie wykazano znaczących różnic w działaniu leczniczym między monoterapią produktem leczniczym Leukeran a polichemioterapią.

Dawkowanie u dzieci

Leukeran można stosować w leczeniu nieziarniczych chłoniaków złośliwych u dzieci. Schematy dawkowania są podobne do stosowanych u dorosłych.

Przewlekła białaczka limfatyczna

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg m.c./dobę.

Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%.

Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.

Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic, a częstość działań niepożądanych była podobna w obu badanych grupach.

Makroglobulinemia Waldenströma

Dawkowanie u dorosłych

Leukeran jest lekiem z wyboru w leczeniu tej choroby. Zalecana początkowa dawka wynosi od 6 do 12 mg na dobę do chwili wystąpienia leukopenii; następnie wprowadza się na stałe dawkę od 2 do 8 mg na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.4 - Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek oraz Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczegółowych badań u pacjentów w podeszłym wieku, jednakże wskazane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby. W razie ciężkiego zaburzenia ich czynności należy zachować szczególną ostrożność.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorambucyl lub inny składnik produktu leczniczego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

LEUKERAN JEST AKTYWNIIE DZIAŁAJĄCYM ŚRODKIEM CYTOTOKSYCZNYM I POWINIEN BYĆ STOSOWANY WYŁĄCZNIE POD NADZOREM LEKARZA DOŚWIADCZONEGO W PODAWANIU TEGO RODZAJU LEKÓW.

Może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej) pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi.

U pacjentów z upośledzoną odpornością stosowanie szczepionek zawierających żywe organizmy zagraża wywołaniem infekcji, dlatego też nie zaleca się stosowania takich szczepionek w tej grupie pacjentów.

Leukeran zawiera laktozę, dlatego lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran

Patrz punkt 6.6.

Monitorowanie

Ze względu na możliwość wywołania przez Leukeran nieodwracalnej mielosupresji, w trakcie leczenia należy prowadzić stałą kontrolę parametrów morfologii krwi.

W dawkach leczniczych Leukeran zmniejsza liczbę limfocytów i w mniejszym stopniu, liczbę granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Leukeran nie jest konieczne, gdy wystąpią pierwsze objawy zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych; należy jednak pamiętać o możliwości dalszego zmniejszania się ich liczby przez okres 10 dni lub dłuższy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Leukeran nie należy podawać pacjentom, których niedawno poddawano radioterapii lub leczono innymi lekami cytotoksycznymi.

Jeżeli szpik kostny pacjenta jest nacieczony limfocytami lub hipoplastyczny, dawka nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg m.c./dobę.

Dzieci z zespołem nerczycowym, pacjenci leczeni tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek i pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani po podaniu produktu leczniczego Leukeran z powodu zwiększonego ryzyka napadu padaczkowego.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Pacjentów ze stwierdzoną zaburzoną czynnością nerek należy starannie monitorować, ponieważ występuje u nich dodatkowo skłonność do hamowania czynności szpiku kostnego związana z azotemią.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Metabolizm produktu leczniczego Leukeran jest w dalszym ciągu przedmiotem badań; należy rozważyć zmniejszenie dawki leku u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby.

Mutagenność i rakotwórczość

Wykazano, że chlorambucyl wywołuje u ludzi uszkodzenia chromatyd i chromosomów. Donoszono o występowaniu ostrych, wtórnych nowotworów hematologicznych (zwłaszcza białaczek i zespołów mielodysplastycznych), szczególnie po długotrwałym leczeniu (patrz: Działania niepożądane).

Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika, otrzymujących związki alkilujące, w tym chlorambucyl, z grupą chorych otrzymujących leki o innym mechanizmie działania, wykazało istotny wzrost częstości ostrej białaczki w grupie otrzymującej leki alkilujące.

U niewielkiego odsetka pacjentów, otrzymujących przez dłuższy czas chlorambucyl jako lek wspomagający leczenie raka sutka, opisano ostrą białaczkę szpikową.

Przed zastosowaniem chlorambucylu należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów z upośledzoną odpornością nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe organizmy (patrz punkt 4.4).

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują, że u pacjentów otrzymujących fenylbutazon konieczne może być zmniejszenie dawki chlorambucylu ze względu na możliwość nasilenia jego działania toksycznego.

4.6 Ciąża i laktacja

Wpływ na płodność

Chlorambucyl może hamować czynność jajników; donoszono też o zaniku miesiączki w następstwie stosowania leku.

U pacjentów leczonych chlorambucylem stwierdzano azoospermie, choć szacuje się, że do wywołania tego efektu konieczna jest dawka całkowita leku wynosząca 400 mg.

Zaburzenia spermatogenezy u pacjentów z chłoniakiem leczonych chlorambucylem w całkowitych dawkach wynoszących od 410 do 2600 mg były w różnym stopniu przemijające.

Teratogenność

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, Leukeran jest potencjalnie teratogeny.

Ciąża

Jeżeli jest to możliwe, należy unikać stosowania chlorambucylu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym tryestrze. W każdym przypadku należy ocenić stosunek potencjalnego zagrożenia dla płodu do spodziewanej korzyści dla matki.

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w razie stosowania produktu leczniczego Leukeran przez któregokolwiek z partnerów.

Laktacja

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Leukeran.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu chlorambucylu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Brak nowoczesnej dokumentacji, mogącej służyć za podstawę określenia częstości działań niepożądanych. Ich częstość może różnić się w zależności od wielkości podawanej dawki oraz jednoczesnego stosowania innych leków.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często	ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu
--------	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często	leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja
Często	niedokrwistość
Bardzo rzadko	nieodwracalna niewydolność szpiku kostnego

Jakkolwiek mielosupresja występuje często, zwykle jest odwracalna, gdy chlorambucyl jest odstawiony wystarczająco wcześnie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często	wysypka
Rzadko	reakcje alergiczne takie jak pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek; zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (Patrz także: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej).

Rzadko opisywano progresję wysypki skórnej do stanów poważniejszych, włączając zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

Zaburzenia układu nerwowego

Często	napady padaczkowe u dzieci z zespołem nerczycowym;
Rzadko	ogniskowe i/lub uogólnione napady padaczkowe* u dzieci i dorosłych otrzymujących dobowe lecznicze dawki lub leczonych tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek chlorambucylu

* Pacjenci z drgawkami w wywiadzie mogą być szczególnie wrażliwi.

Bardzo rzadko	zaburzenia motoryczne, włączając drżenia, mimowolne drgania mięśni i mioklonie nie będące napadami padaczkowymi; neuropatia obwodowa.
---------------	--

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko	śródmiażdżowe włóknienie płuc; śródmiażdżowe zapalenie płuc.
---------------	---

Ciężkie śródmiażdżowe włóknienie płuc opisywano niekiedy u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną w trakcie długotrwałego leczenia chlorambucylem. Włóknienie płuc może być odwracalne po odstawieniu chlorambucylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej.
--------	--

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

hepatotoksyczność:

żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często

wysypka.

Rzadko

reakcje alergiczne takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy po podaniu pierwszej lub kolejnych dawek;
zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (Patrz także: Zaburzenia układu immunologicznego)

Rzadko opisywano progresję wysypki skórnej do stanów poważniejszych, włączając zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko

jałowe zapalenie pęcherza moczowego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko

gorączka polekowa.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Głównym objawem obserwowanym po niezamierzonym przedawkowaniu chlorambucylu jest przemijająca pancytopenia. Mogą również wystąpić objawy toksycznego wpływu na układ nerwowy od ogólnego pobudzenia i niezdolności ruchowej do wielokrotnych napadów padaczkowych typu *grand mal*.

Postępowanie

Ponieważ nie znamy antidotum, należy ściśle monitorować obraz krwi i stosować leczenie objawowe, w tym w razie konieczności również przetoczenie krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkilujące

kod ATC: L01 AA 02

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący.

Alkilacja zachodzi dzięki powstawaniu wysoce reaktywnego rodnika etylenoimoniowego.

Przypuszczalny mechanizm działania polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etylenoimoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co w następstwie powoduje zaburzenia replikacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu u 12 pacjentów, którym podano chlorambucyl w dawce 0,2 mg/kg m.c. doustnie, maksymalne stężenie w osoczu (492 ± 160 ng/ml) wystąpiło między 0,25 i 2 godzinami po podaniu. Średni okres półtrwania wynosił $1,3 \pm 0,5$ godziny.

Po doustnym podaniu ^{14}C chlorambucylu maksymalna radioaktywność w osoczu występuje po 40-70 min. Badania wykazały, że średni okres fazy eliminacji chlorambucylu z osocza wynosił 1,5 godziny, a wydalanie przez nerki niezmienionego chlorambucylu jest małe. Wysoki poziom radioaktywności

w moczu zarówno po doustnym, jak i po dożylnym podaniu chlorambucylu znakowanego ^{14}C wskazuje, że lek jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Metabolizm chlorambucylu u człowieka wydaje się przebiegać podobnie jak u zwierząt doświadczalnych i polega na beta-oksydacji bocznego łańcucha kwasu masłowego. Głównym metabolitem chlorambucylu jest kwas bis-2-chloroetylo-2(4-aminofenilo) octowy (inaczej iperyt fenylloctowy - PAAM). W badaniu 12 pacjentów, którym podano doustnie chlorambucyl w dawce 0,2 mg/kg m.c., największe stężenie PAAM w osoczu (306 ± 73 ng/ml) występowało w ciągu 1 do 3 godzin. Średni okres półtrwania wynosił $1,8 \pm 0,4$ godziny. Znaczący udział PAAM w czynności alkilującej leku był widoczny jako około 1,33 razy większe średnie pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia PAAM od czasu (AUC) niż AUC dla chlorambucylu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność i rakotwórczość

Podobnie jak inne środki cytotoksyczne chlorambucyl wykazuje działanie mutagenne w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* oraz działanie rakotwórcze u zwierząt i ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów, chlorambucyl wykazuje uszkadzający wpływ na spermatogenezę i wywołuje atrofię jąder.

Teratogenność

Wykazano, że chlorambucyl po jednorazowym doustnym podaniu dawki mieszczącej się w zakresie 4-20 mg/kg m.c. wywołuje u płodów myszy i szczurów wady wrodzone, takie jak: krótki lub skręcony ogon, małogłowie i wrodzony częściowy brak kości czaszki, wady palców w tym wrodzony brak palców, którkopalczałość, syndaktylię i wielopalczałość, ponadto wady kości długich takie jak niedobór długości, brak jednej lub więcej składowych, całkowity brak ośrodków kostnienia. Wykazano także, że chlorambucyl wywołuje wady nerek u potomstwa szczurów po jednokrotnym podaniu dootrzewnowym dawki 3-6 mg/kg m.c..

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna, mikrokryształiczna celuloza, krzemionka koloidalna bezwodna, kwas stearynowy

Skład otoczki:

hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol 400, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 szt.

Pojemnik z oranżowego szkła w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Leukeran zalecane jest zapoznanie się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych.

Zetknięcie się z tabletkami Leukeran nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej.

Tabletek Leukeran nie należy dzielić.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią leku

Niewykorzystane tabletki Leukeran powinny być zniszczone w odpowiedni sposób, zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych związków.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3456

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.03.1977 / 06.07.1994 / 13.03.2000 / 28.04.2005 / 05.03.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

GDS 2006_15_rere2010

2