

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 2/2012/12714

Разрешение № 15771 / 28.09.2012

Одобрение №

1. Име на лекарствения продукт

LEUKERAN 2 mg филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg хлорамбуцил (*chlorambucil*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

LEUKERAN е показан за лечение на:

- II и III линия при някои видове неходжкинови лимфоми;
- хронична лимфоцитна левкемия;
- макроглобулинемия на Waldenstrom

4.2. Дозировка и начин на приложение

ПЪЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА НАЧИНА НА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВОТО ТРЯБВА ДА СЕ ТЪРСИ В СЪЩЕСТВУВАЩАТА ПО ВЪПРОСА ЛИТЕРАТУРА.

LEUKERAN се прилага перорално.

Неходжкинови лимфоми

Когато се прилага само LEUKERAN обичайната първоначална дозировка е 0,1-0,2 mg/kg на ден в продължение на 4-8 седмици; поддържащата терапия се осъществява или чрез намаляване на дневните дози, или чрез повтарящи се курсове на лечение.

LEUKERAN е подходящ при пациенти с напреднал дифузен лимфоцитен лимфом и такива с влошено състояние след лъчетерапия.

Няма значителна разлика между повлияването, постигнато чрез прилагане само на хлорамбуцил и повлияването след комбинирана химиотерапия при пациенти с напреднал неходжкинов лимфом.

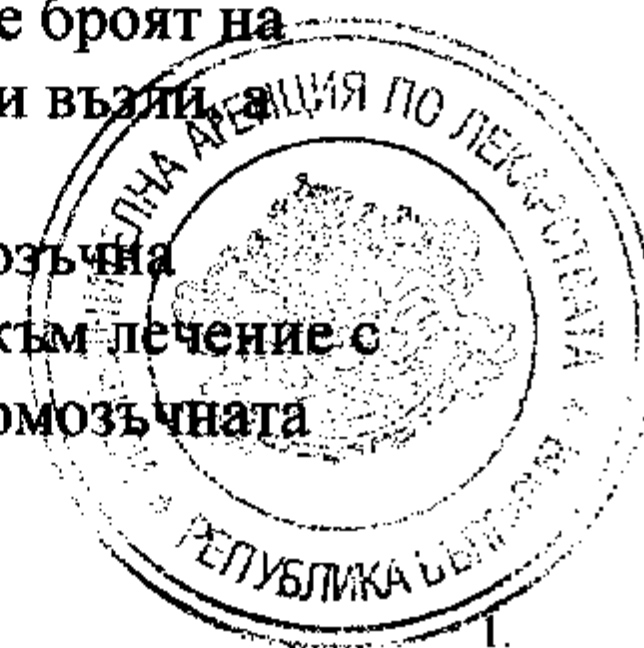
Хронична лимфоцитна левкемия

Обикновено лечението с LEUKERAN започва, след като пациентът е с проявени симптоми и когато има данни за нарушена функция (но не и афункция) на костния мозък, което се установява чрез изследване на периферна кръв.

Първоначално LEUKERAN се прилага в дози 0,15 mg/kg на ден, докато общият брой на левкоцитите спадне до 10 000 /mcl. Лечението може да се поднови при дозировка 0,1 mg/kg на ден 4 седмици след приключване на първия курс.

Около 2 години след започването на лечението у част от пациентите броят на левкоцитите спада до нормалния, не се палпира увеличен далак и лимфни възли, а съдържанието на лимфоцити в костния мозък намалява до под 20%.

Лечението на пациенти, за които има данни, че страдат от костномозъчна дисфункция, трябва да се започне с преднизолон. Преди да се пристъпи към лечение с LEUKERAN трябва да има несъмнени данни за възстановяване на костномозъчната



функция.

Правени са сравнения между терапевтичния ефект от приемането на големи дози през определени периоди с този при ежедневно приемане на LEUKERAN. Резултатите показват, че няма особена разлика между тях, както няма разлика и в честотата на наблюдаваните нежелани реакции.

Макроглобулинемия на Waldenstrom

При това заболяване LEUKERAN е средство на избор. Препоръчват се начални дози от 6-12 mg на ден до настъпване на левкопения, след което лечението продължава неограничено време при дози от 2-8 mg на ден.

Деца:

LEUKERAN може да се прилага за контролиране на неходжкинови лимфоми при деца. Дозировките са подобни на тези за възрастни.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към хлорамбуцил или някое от помощните вещества на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

LEUKERAN Е АКТИВЕН ЦИТОСТАТИК. ТРЯБВА ДА СЕ ИЗПИСВА И ИЗПОЛЗВА ПРИ ПАЦИЕНТИ САМО ПОД НЕПОСРЕДСТВЕНОТО НАБЛЮДЕНИЕ ОТ ЛЕКАРИ, ИМАЩИ ОПИТ В ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТАКЪВ ТИП МЕДИКАМЕНТИ.

Възможно е имунизация с живи ваксини да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. По тази причина не се препоръчват имунизации с живи ваксини.

Инструкции за безопасност при работа с LEUKERAN - вж. точка 6.6.

Наблюдение на пациентите

Тъй като LEUKERAN може да предизвика необратима супресия на костния мозък, кръвната картина на пациентите трябва да се мониторира много внимателно.

В терапевтични дози LEUKERAN потиска лимфоцитите и има по-слаб ефект върху броя на неутрофилните гранулоцити и тромбоцитите, както и върху нивото на хемоглобина.

Не е наложително LEUKERAN да се спира при първите признаци на спадане на неутрофилните гранулоцити, но трябва да се помни, че това спадане може да продължи 10 дни или повече след последната доза.

LEUKERAN не трябва да се назначава на пациенти, които скоро преди това са били подлагани на радиотерапия или са били лекувани с други цитотоксични агенти.

При данни за лимфоцитна инфилтрация или хипоплазия на костния мозък дневните дози не трябва да надвишават 0,1 mg/kg т. т.

Децата с нефротичен синдром, пациентите с назначена пулсова терапия и пациентите с анамнеза за гърчове трябва да бъдат проследявани много внимателно след прилагане на LEUKERAN, тъй като е възможно повишаване на риска от гърчове.

Нарушена бъбречна функция

Състоянието на пациентите с нарушена бъбречна функция трябва внимателно да се контролира, тъй като при тях има склонност към допълнителна миелосупресия, свързана с азотемия.

Нарушена чернодробна функция

Метаболизмът на LEUKERAN все още се изследва, така че е препоръчителна известна редуция на дозите при пациенти със сериозно нарушена чернодробна функция.



Мутагенност и канцерогенност

Доказано е, че хлорамбуцил предизвиква хроматидни и хромозомни увреждания при човека.

Наблюдавани са остри вторични злокачествени хематологични заболявания (по-специално левкемия и миелодиспластичен синдром) особено след продължително лечение (вж. точка 4.8.).

Едно сравнение между пациентите с рак на яйчниците, които са били лекувани с алкилиращи агенти и такива, които не са били лекувани с такива агенти показва, че при пациентите, подложени на това лечение значимо се е увеличила заболяемостта от остра левкемия.

Има данни, че малка част от пациентите с рак на гърдата, подложени на дългосрочна адювантна терапия с хлорамбуцил, са заболели от остра миелогенна левкемия.

Решението да се приложи лечение с хлорамбуцил трябва да се взема след внимателна преценка на неговия потенциален терапевтичен ефект на фона на съществуващия левкемогенен риск.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При имунокомпрометирани пациенти не се препоръчват имунизации с живи ваксини (вж. точка 4.4.).

Изследвания с животни показват, че при пациенти, лекувани с фенилбутазон, може да се наложи намаляване на стандартните дози хлорамбуцил поради риска от повишаване токсичността на хлорамбуцил.

4.6. Бременност и кърмене

Влияние върху фертилитета

Хлорамбуцил може да предизвика потискане на овариалната функция и аменорея.

Има случаи на азооспермия след лечение с хлорамбуцил въпреки че се счита, че за този ефект би била необходима обща доза от поне 400 mg.

Докладвани са разлики в степента на възстановяване на сперматогенезата при пациенти с лимфом след лечение с хлорамбуцил в общи дози от 410-2 600 mg.

Тератогенност

Както и други цитотоксични агенти, LEUKERAN е потенциално тератогенен.

Бременност

Прилагането на хлорамбуцил трябва да се избягва при бременност, особено през първите три месеца. При всеки индивидуален случай решението да се приложи лечение с хлорамбуцил трябва да се взема след внимателна преценка на очаквания терапевтичен ефект за майката спрямо потенциалния риск за плода.

Както при всяка друга цитотоксична терапия, трябва да се вземат адекватни мерки за предпазване от бременност, когато единият от партньорите е подложен на лечение с LEUKERAN.

Лактация

Майките, приемащи LEUKERAN, не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма описани.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

За този продукт не е налице съвременна клинична документация в подкрепа на определяне честотата на нежеланите реакции. Нежеланите реакции може да варират по честота в зависимост от приетата доза или ако продуктът се приема в комбинация с други лекарствени продукти.

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Чести: остри вторични злокачествени хематологични заболявания (по-специално левкемия и миелодиспластичен синдром) особено след продължително лечение.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Левкопения, неутропения, тромбоцитопения, панцитопения или потискане на костномозъчната функция.

Чести: Анемия.

Много редки: Необратима костномозъчна недостатъчност.

Въпреки че потискането на костномозъчната функция се проявява често, то обикновено е обратимо при достатъчно ранно спиране на хлорамбуцил.

Нарушения на имунната система

Нечести: Обрив.

Редки: Алергични реакции като уртикария и ангионевротичен едем след първоначалното или последващо приложение на лекарството. Синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

(вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан).

В редки случаи е съобщаван кожен обрив, прогресиращ до сериозни състояния, включително синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на нервната система

Чести: Гърчове при деца с нефротичен синдром.

Редки: Гърчове[#] – фокални и/или генерализирани при деца и възрастни, приемащи терапевтични дневни дози или големи пулсови дози хлорамбуцил.

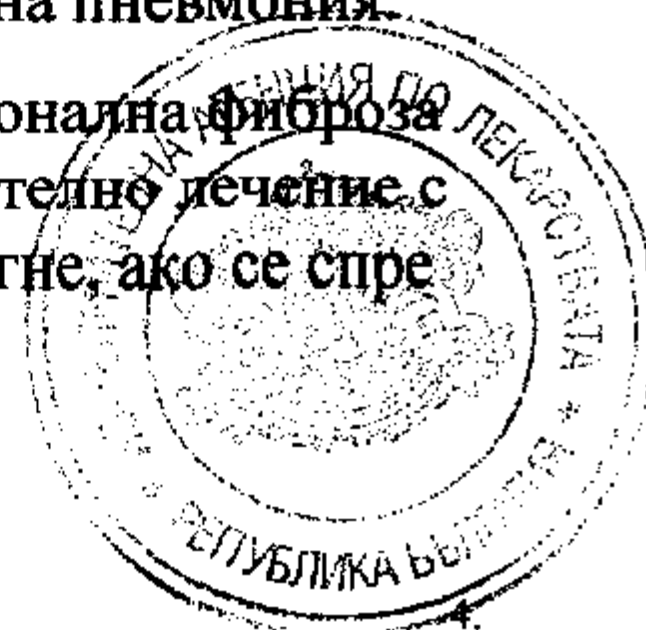
Много редки: Двигателни разстройства, включващи тремор, тикове и миоклония в отсъствие на конвулсии. Периферна невропатия.

[#] Пациентите с анамнестични данни за гърчове може да са особено податливи.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Интерстициална пулмонална фиброза, интерстициална пневмония.

Има данни за редки случаи на тежка форма на интерстициална пулмонална фиброза при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия, подложени на продължително лечение с хлорамбуцил. Обратимост на пулмоналната фиброза би могла да се постигне, ако се спре прилагането на хлорамбуцил.



Стомашно-чревни нарушения

Чести: Стомашно-чревни смущения като гадене и повръщане, диария и поява на язви в устата.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Хепатотоксичност, жълтеница.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив

Редки: Алергични реакции като уртикария и ангионевротичен едем след първоначалното или последващо приложение на лекарството. Синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

(вж. Нарушения на имунната система)

В редки случаи е съобщаван кожен обрив, прогресиращ до сериозни състояния, включително синдрома на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: Стерилен цистит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Предизвикана от лекарството висока температура.

4.9. Предозиране

Симптоми и белези

При неволно предозиране на хлорамбуцил най-честият резултат е обратима панцитопения.

Има случаи и на невротоксичност, чиито прояви варират от възбуда и атаксия до множествени grand mal припадъци. Тъй като няма известен антидот, кръвната картина трябва да се мониторира внимателно и трябва да се вземат допълнителни мерки, придружени и с кръвопреливане, ако е необходимо.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01 AA02

Хлорамбуцил е ароматен азотно-горчичен (nitrogen mustard) дериват, който действа като бифункционален алкилиращ агент. Алкилирането се осъществява чрез формиране на силно реактивен етиленамониев радикал. Предполагаемият начин на действие се състои в напречно свързване на етиленамониевия дериват между двете вериги на спиралата на ДНК и последващото му влияние върху репликацията.

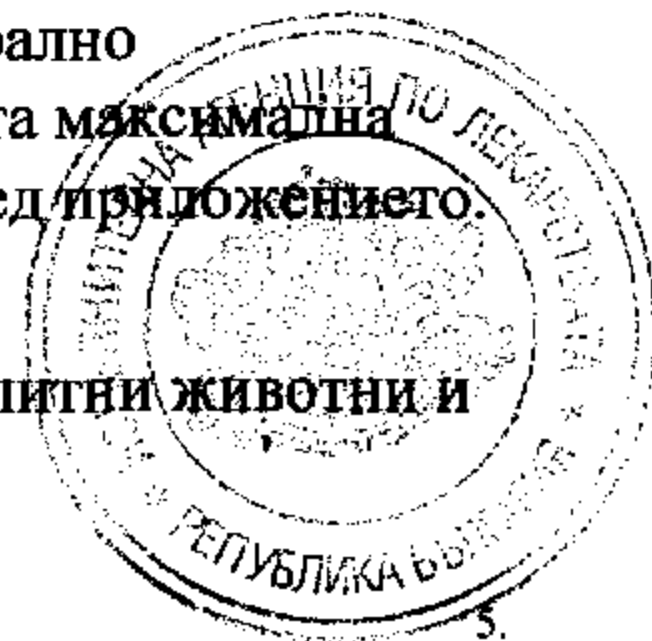
5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

В проведено клинично изпитване при 12 пациенти, приемали перорално хлорамбуцил в доза 0,2 mg/kg телесно тегло, средната коригирана с дозата максимална плазмена концентрация (492 ± 160 ng/ml) настъпва между 0,25 и 2 часа след приложението.

Метаболизъм

Метаболизмът на хлорамбуцил при човека е подобен на този при опитни животни и



представлява S-оксидация на страничната верига на маслената киселина. Bis-2-chlorethyl-2(4-aminophenyl) оцетна киселина [или фенилацетил мустард (РААМ – phenylacetic acid mustard)] е главният метаболит на хлорамбуцил. В клинично изпитване при 12 пациенти, приели перорално хлорамбуцил в доза 0,2 mg/kg телесно тегло средната, коригирана с дозата върхова плазмена концентрация на РААМ (306 ± 73 ng/ml) се достига след 1-3 часа. Средното време на полуживот на терминалната фаза е $1,8 \pm 0,4$ часа. Значителният принос на РААМ за алкилиращата активност на лекарството е очевидна, тъй като кривата на плазмената концентрация на РААМ във времето е приблизително 1,33 пъти по-голяма от тази на хлорамбуцил.

Елиминиране

В изпитване при 12 пациенти, приемали перорално хлорамбуцил в доза 0,2 mg/kg телесно тегло, средният (\pm SD) терминален плазмен елиминационен полуживот е бил $1,3 \pm 0,5$ часа.

След перорален прием на белязан с ^{14}C хлорамбуцил максимална плазмена радиоактивност настъпва след 40 до 70 минути. Изследванията показват, че елиминирането на хлорамбуцил от плазмата става при средно време на полуживот на терминалната фаза 1,5 часа и че екскретирането му с урината протича бавно. Високото ниво на радиоактивност на урината след перорално приложение на белязан с ^{14}C хлорамбуцил показва, че лекарството се резорбира добре след перорален прием.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност и канцерогенност

Както всички останали цитотоксични агенти, хлорамбуцил проявява мутагенни свойства в изследвания за генотоксичност *in vivo* и *in vitro* и е карциногенен при животните и човека.

Ефект върху фертилитета

Доказано е, че хлорамбуцил уврежда сперматогенезата и причинява атрофия на тестикулите при плъхове.

Тератогенност

При мишки и плъхове след перорално прилагане на единична доза от 4-20 mg/kg хлорамбуцил индуцира аномалии в развитието като къса или усукана опашка; микроцефалия и ексенцефалия; аномалии на пръстите, включително ектро-, брахи-, син- и полидактилия; аномалии на дългите кости като скъсяване, отсъствие на един или повече компоненти, пълна липса на осификационни зони в ембриона. Доказано е, също така, че хлорамбуцил предизвиква бъбречни аномалии в поколението на плъхове след интраперитонеално инжектиране на единична доза от 3-6 mg/kg.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза
Лактоза, безводна
Силициев диоксид, колоиден безводен
Стеаринова киселина

Филмово покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид



Синтетичен жълт железен оксид
Синтетичен червен железен оксид
Макрогол

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2°C-8°C.

6.5. Данни за опаковката

Таблетките LEUKERAN са кафяви на цвят, кръгли, двойно изпъкнали по форма, с филмово покритие, имат надпис "GX EG3" от едната страна и "L" от другата. Предлагат се в бутилки от тъмно стъкло, защитени от отваряне от деца, в които има 25 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за безопасна работа с LEUKERAN таблетки:

При работата с LEUKERAN трябва да се спазват препоръките за работа с цитотоксични лекарства.

Работата с LEUKERAN е безопасна при ненарушено покритие на таблетките.

Целостта на таблетките LEUKERAN не трябва да се нарушава.

Препоръки за обезвреждане и изхвърляне на продукта

Таблетките LEUKERAN се обезвреждат, като се следват препоръките за унищожаване на цитостатици.

7. Притежател на разрешението за употреба

Aspen Pharma Trading Limited
12/13 Exchange Place,
I.F.S.C,
Dublin 1, Ирландия

8. Номер(а) на разрешението за употреба

№ 20010414

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешаване за употреба - 26 април 1968 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба - 05 октомври 2006 г.

10. Дата на актуализиране на текста

