

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Leukeran 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg klorambucila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 67,65 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete zdravila Leukeran so rjave, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako "GX EG3" na eni in "L" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Leukeran je indicirano za zdravljenje Hodgkinove bolezni, določenih oblik ne-Hodgkinovega limfoma, kronične limfocitne levkemije in Waldenströmove makroglobulinemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Leukeran je citotoksično zdravilo in se ga sme uporabljati le po navodilih zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo tovrstnih zdravil.

Odmerjanje

ODRASLI

Hodgkinova bolezen

Če se pri paliativnem zdravljenju napredovale bolezni uporablja samo zdravilo Leukeran, zdravljenje z običajnim odmerkom 0,2 mg/kg/dan traja od 4 do 8 tednov.

Običajno pa je zdravilo Leukeran vključeno v številne sheme kombiniranega zdravljenja.

Zdravilo Leukeran se uporablja kot alternativa dušikovemu iperitu, saj se je, kljub podobnim terapevtskim uspehom, izkazalo za manj toksičnega.

Ne-Hodgkinov limfom

Če se pri zdravljenju uporablja samo zdravilo Leukeran, zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom od 0,1 do 0,2 mg/kg/dan traja od 4 do 8 tednov, pri vzdrževalnem zdravljenju pa se nato bodisi dajejo zmanjšani dnevni odmerki bodisi je potek zdravljenja intermitenten.

Zdravilo Leukeran je učinkovito tako pri zdravljenju napredovalega difuznega limfocitnega limfoma kot relapsov po radioterapiji.

Pri bolnikih z napredovalim ne-Hodgkinovim limfocitnim limfomom se izidi zdravljenja samo s klorambucilom ali zdravljenja s kombinirano kemoterapijo procentualno znatno ne razlikujejo.

Kronična limfocitna levkemija

Zdravljenje z zdravilom Leukeran se običajno prične po pojavu bolezenskih znakov ali potem, ko periferna krvna slika kaže na okrnjeno delovanje (vendar ne na odpoved) kostnega mozga.

Začetni odmerek zdravila Leukeran je 0,15 mg/kg/dan in se daje do zmanjšanja skupnega števila levkocitov na 10000/ μ l. Z zdravljenjem se lahko ponovno prične 4 tedne po prvem krogu zdravljenja in nadaljuje z odmerkom 0,1 mg/kg/dan.

Pri določenem deležu bolnikov se - običajno po približno dveh letih zdravljenja - število levkocitov zmanjša na normalno vrednost, povečana vranica in bezgavke niso tipljive, delež limfocitov v kostnem mozgu pa se zmanjša na manj kot 20 %.

Bolnike z očitno odpovedjo kostnega mozga je potrebno najprej zdraviti z prednizolonom, še pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Leukeran pa je potrebno pridobiti dokaze o regeneraciji kostnega mozga.

Pri dveh skupinah bolnikov so primerjali intermitentno visokoodmerno zdravljenje in zdravljenje z dnevnimi odmerki zdravila Leukeran, vendar niso opazili znatne razlike v izidu zdravljenja ali pogostnosti neželenih učinkov.

Waldenströmova makroglobulinemija

Pri takšni indikaciji je zdravilo Leukeran ena od možnosti zdravljenja.

Do pojava levkopenije so priporočeni začetni odmerki od 6 do 12 mg dnevno, nato pa skozi ustrezno obdobje od 2 do 8 mg dnevno.

POSEBNE POPULACIJE

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se zdravilo Leukeran lahko uporablja za zdravljenje Hodgkinove bolezni in ne-Hodgkinovih limfomov. Iz literature niso znane posebne farmakokinetične študije uporabe pri pediatrični populaciji. Odmerjanje je podobno kot pri odraslih.

Starejši ljudje

Pri starejših ljudeh posebne študije niso bile opravljene, kljub temu pa se priporoča spremljanje delovanja ledvic ali jeter in previdnost ob poslabšanju delovanja. Kljub temu, da klinične izkušnje niso pokazale razlike v odzivu glede na starost, je potrebno zdravilo pri starejših ljudeh previdno titrirati in zdravljenje začeti z manjšimi odmerki dovoljene količine zdravila.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnike z okvaro jeter je treba natančno nadzorovati glede znakov in simptomov toksičnosti. Ker se klorambucil presnavlja predvsem v jetrih, je pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Vendar za bolnike z okvaro jeter ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče dati specifična priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Leukeran je namenjeno za peroralno uporabo in se jemlje vsak dan na prazen želodec (najmanj eno uro pred obrokom ali tri ure po obroku).

Varno ravnanje s tabletami Leukeran

Če je zunanja obloga tablete nepoškodovana, pri rokovanju s tabletami Leukeran ni nevarnosti. Tablet Leukeran se ne sme razpolavljati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko po imunizaciji z živim cepivom pride do okužbe. Cepljenja z živimi cepivi zato ne priporočamo.

Bolniki, ki so potencialni kandidati za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, ne smejo jemati zdravila Leukeran dalj časa.

Varno ravnanje s tabletami Leukeran

Če je zunanja obloga tablete nepoškodovana, pri rokovanju s tabletami Leukeran ni nevarnosti. Tablet Leukeran se ne sme razpolavljati.

Spremljanje

Zdravilo Leukeran lahko povzroči ireverzibilno supresijo kostnega mozga, zato je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati krvne slike bolnikov.

Zdravilo Leukeran v terapevtskih odmerkih zmanjšuje število limfocitov, manj pa vpliva na število nevtrofilcev in trombocitov ter na raven hemoglobina. Ob prvih znakih nevtropenije sicer ni potrebno prekiniti zdravljenja z zdravilom Leukeran, potrebno pa se je zavedati, da število nevtrofilcev lahko upada še 10 ali več dni po zadnjem odmerku.

Zdravila Leukeran se ne sme dajati bolnikom, ki so bili pred kratkim zdravljeni z radioterapijo ali dobivali druga citotoksična zdravila.

Če je prisotna limfocitna infiltracija kostnega mozga ali pa je kostni mozeg hipoplastičen, dnevni odmerek ne sme preseči 0,1 mg/kg telesne mase.

Zaradi večje nevarnosti napadov je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Leukeran skrbno spremljati pediatrično populacijo z nefrotskim sindromom, bolnike s predpisanim visokoodmernim zdravljenjem in bolnike z napadi v anamnezi.

Mutagenost in karcinogenost

Dokazano je bilo, da zdravilo Leukeran poškoduje humane kromatide ali kromosome.

Poročali so o akutnih sekundarnih hematoloških malignih obolenjih (zlasti levkemiji in mielodisplastičnem sindromu), še posebej po dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8).

Primerjava med tistimi bolnicami z rakom na jajčniku, ki so dobivale alkilirajoča zdravila in tistimi, ki jih niso, je pokazala, da uporaba alkilirajočih zdravil, tudi zdravila Leukeran, znatno zveča incidenco akutne levkemije.

Pri majhnem deležu bolnic z rakom na dojki, ki so se dolgotrajno adjuvantno zdravile z zdravilom Leukeran, so poročali o akutni mielogeni levkemiji.

Pri odločanju o uporabi zdravila Leukeran je potrebno preceniti med levkemogenim tveganjem in pričakovano koristjo zdravljenja.

Opozorilo v zvezi s pomožno snovjo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Purinski nukleozidni analogi (npr. fludarabin, pentostatin in kladribin) so povečali citotoksičnost klorambucila *ex vivo*. Klinični pomen tega izsledka ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju, se je potrebno uporabiti zdravila Leukeran izogibati, če je le mogoče. V vsakem posameznem primeru je potrebno preceniti med tveganjem za plod in pričakovano koristjo za mater.

Tako kot pri vseh citotoksičnih kemoterapijah, je potrebna ustrezna kontracepcijska zaščita, če se eden izmed partnerjev zdravi z zdravilom Leukeran.

Dojenje

Matere, ki dobivajo zdravilo Leukeran, ne smejo dojiti.

Plodnost

Zdravilo Leukeran lahko supresivno vpliva na delovanje jajčnikov, tako poročajo o amenoreji kot posledici zdravljenja z zdravilom Leukeran.

Kot posledico zdravljenja z zdravilom Leukeran so opazili tudi azoospermijo, vendar je po ocenah potreben skupen odmerek najmanj 400 mg.

Pri bolnikih z limfomom poročajo o različnih stopnjah izboljšanja spermatogeneze po zdravljenju z zdravilom Leukeran v skupnem odmerku velikosti od 410 do 2600 mg.

Teratogenost

Kot druga citotoksična zdravila je tudi zdravilo Leukeran potencialno teratogeno (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatki o vplivu zdravila Leukeran na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso na voljo.

4.8 Neželeni učinki

Za ta zdravilo ne obstaja sodobna klinična dokumentacija, ki bi se lahko uporabila za določanje pogostnosti neželenih učinkov. Neželeni učinki se po incidenci lahko spreminjajo glede na prejeti odmerek in kadar je ta uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili.

Pri razvrstitvi pogostnosti je bil upoštevan naslednji dogovor:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$,

Pogosti: $\geq 1/100$ in $< 1/10$,

Občasni: $\geq 1/1.000$ in $< 1/100$,

Redki: $\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$,

Zelo redki: $< 1/10.000$, neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem		Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	Akutna sekundarna hematološka maligna obolenja (zlasti levkemija in mielodisplastični sindrom), še posebej po dolgotrajnem zdravljenju.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, pancitopenija, supresija kostnega mozga .
	Pogosti	Anemija.
	Zelo redki	Ireverzibilna odpoved kostnega mozga.
Bolezni imunskega sistema		
	Redki	Preobčutljivost, kot so urtikarija in angionevrotični edem po začetnem ali naknadnem odmerku. Glejte tudi »Bolezni kože in podkožja«.
Bolezni živčevja	Pogosti	Konvulzije pri pediatrični populaciji z nefrotskim sindromom.
	Redki	Delne ali generalizirane konvulzije pri pediatrični populaciji in odraslih, ki se zdravijo bodisi s terapevtskimi dnevnimi odmerki zdravila Leukeran bodisi z visokopulznimi odmerki.
	Zelo redki	Motnje gibanja vključno s tremorjem, trzaji mišic in mioklonusom, vendar brez konvulzij; periferna nevropatija.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki	Intersticijska pljučna fibroza, intersticijska pljučnica.
Bolezni prebavil	Pogosti	Gastrointestinalne motnje, kot so slabost, bruhanje, driska in razjede v ustih.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	Hepatotoksičnost, zlatenica.
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Kožni izpuščaji.
	Redki	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza. Glejte tudi »Bolezni imunskega sistema«.
Bolezni sečil	Zelo redki	Sterilni cistitis.
Motnje reprodukcije in dojk	Ni znano	Amenoreja, azoospermija.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	Povišana telesna temperatura.

Opis izbranih neželenih učinkov

Supresija kostnega mozga

Čeprav je supresija kostnega mozga pogosta, je običajno reverzibilna, če se le dovolj zgodaj preneha z uporabo zdravila Leukeran.

Delne ali generalizirane konvulzije

Še posebej dovzetni so bolniki s konvulzivnimi motnjami v anamnezi.

Intersticijska pljučna fibroza

Pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo, ki so se dolgotrajno zdravili z zdravilom Leukeran, so redko poročali o hudi intersticijski pljučni fibrozi. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leukeran je intersticijska pljučna fibroza lahko reverzibilna.

Toksična epidermalna nekroliza

Kožni izpuščaj lahko tudi napreduje v resno stanje, kot je Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Reverzibilna pancitopenija je glavna posledica nenamernih prevelikih odmerjanj zdravila Leukeran. Pojavili so se tudi znaki nevrološke toksičnosti, kot so vznemirjenost in ataksija, vse do multiplih generaliziranih napadov grand mal.

Zdravljenje

Antidot ni poznan, zato je potrebno skrbno spremljati krvno sliko in po potrebi uvesti splošne podporne ukrepe vključno s transfuzijo krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, , alkilirajoči citostatiki, analogi dušikovih iperitov, oznaka ATC: L01AA02.

Mehanizem delovanja

Klorambucil je aromatski derivat dušikovega iperita z alkilirajočim delovanjem na dveh mestih. Klorambucil ovira replikacijo DNA. Poleg tega povzroči celično apoptozo s kopičenjem citosolske p53 in nadaljnjo aktivacijo promoterja apoptoze (Bax).

Farmakodinamični učinki

Citotoksični učinek klorambucila povzročita tako klorambucil kot njegov glavni presnovek fenilacetoiperit (glejte poglavje 5.2).

Mehanizem odpornosti

Klorambucil je aromatski derivat nitroiperita in odpornost proti nitroiperitom je bila opisana kot posledica: sprememb v prenosu teh snovi in njihovih presnovkov preko različnih multirezistentnih beljakovin, sprememb v kinetiki navzkrižnih vezi DNA, povzročenih s temi snovmi, sprememb v apoptozi in spremenjene aktivnosti poprave DNA. Klorambucil ni substrat multirezistentnega proteina (MRP1 ali ABCC1), njegovi glutationski konjugati pa so substrati MRP1 (ABCC1) in MRP2 (ABCC2) ter lahko prispevajo k odpornosti, opaženi pri klorambucilu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Klorambucil se dobro absorbira s pasivno difuzijo iz prebavil in je merljiv v 15 do 30 minutah po uporabi. Biološka uporabnost peroralnega klorambucila je po uporabi enkratnih peroralnih odmerkov od 10 do 200 mg pri 5 bolnikih, približno 70 do 100-odstotna. V študiji z 12 bolniki, ki so peroralno prejeli klorambucil v odmerku 0,2 mg/kg telesne mase, je bila od odmerka odvisna povprečna maksimalna plazemska koncentracija (492 ± 160 ng/ml) dosežena v od 0,25 do 2 urah po danem odmerku. Povprečni (\pm SD) končni razpolovni čas izločanja iz plazme je bil $1,3 \pm 0,5$ ure.

Skladno s hitro, predvidljivo absorpcijo klorambucila je bilo ugotovljeno, da je interindividualna variabilnost njegove plazemske farmakokinetike po peroralnih odmerkih med 15 in 70 mg razmeroma majhna (2-kratna intraindividualna variabilnost in 2- do 4-kratna interindividualna variabilnost AUC).

Absorpcija klorambucila se zmanjša, če je zaužit s hrano. V študiji desetih bolnikov je zaužitje hrane povečalo mediani čas za doseganje C_{max} za več kot dvakrat, zmanjšalo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za več kot 50 % in zmanjšalo povprečni AUC ($0-\infty$) za približno 27 % (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji ima klorambucil volumen porazdelitve približno 0,14-0,24 l/kg. Klorambucil se kovalentno veže na beljakovine v plazmi, v prvi vrsti na albumin (98 %), in se kovalentno veže na eritrocite. Zato ima klorambucil do določene mere majhen volumen porazdelitve, skladno z njegovim visokim odstotkom vezave na plazemske proteine.

Biotransformacija

Klorambucil se v jetrih izdatno presnovi z monodikloroetilacijo in beta-oksidacijo; kot glavni presnovek nastane iperit fenilacetne kisline (PAAM - phenylacetic acid mustard), ki pri miših in podganah deluje podobno alkilirajoče kot klorambucil. Klorambucil in PAAM se razgradita *in vivo*, pri čemer nastaneta neaktivna monohidroksi- in dihidroksiderivat. Poleg tega klorambucil reagira z glutationom, s čimer nastaneta mono- in diglutationilkonjugata klorambucila.

Po uporabi približno 0,2 mg/kg peroralnega klorambucila so pri nekaterih bolnikih PAAM odkrili v plazmi že po 15 minutah, povprečna za odmerek korigirana največja koncentracija v plazmi (C_{max}) 306 ± 73 ng/ml pa se je pojavila v 1 do 3 urah.

Izločanje

Eliminacijski razpolovni čas terminalne faze je pri klorambucilu od 1,3 do 1,5 ure in pri PAAM približno 1,8 ure. Izločanje nespremenjenega klorambucila in PAAM skozi ledvice je zelo majhno; manj kot 1 % uporabljenega odmerka vsakega od njiju se izloči v urinu v 24 urah, preostanek odmerka pa se odstrani predvsem v obliki monohidroksi- in dihidroksiderivata.

Posebne populacije/Okvara ledvic/Okvara jeter

Iz znanstvene literature niso znane posebne študije vpliva okvare ledvic in jeter na farmakokinetiko klorambucila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost in karcinogenost

Kot druga citotoksična zdravila je klorambucil mutagen v *in vitro* in *in vivo* genotoksičnih testih in karcinogen pri ljudeh in živalih.

Teratogenost

Klorambucil dokazano povzroča razvojne nepravilnosti, kot so kratek ali zvit rep, mikrocefalija in eksencefalija, anomalije prstov, vključno z ekto-, brahi-, sin- in polidaktilijo ter nepravilnosti dolgih kosti, kot so zmanjšanje dolžine, odsotnosti ene ali več komponent, popolna odsotnost okostenelih mest pri mišjih in podganjih zarodkih po enkratnem peroralnem apliciranju odmerka od 4 do 20 mg/kg. Dokazano je tudi, da lahko klorambucil po enem samem intraperitonealnem odmerku 3 do 6 mg/kg povzroči nepravilnosti v delovanju ledvic pri podganjih mladičih.

Reproduktivna toksičnost

Pri podganah je bilo dokazano, da lahko klorambucil škoduje spermatogenezi in povzroči atrofijo testisov.

Možganska in plazemska farmakokinetika

Po peroralni aplikaciji [¹⁴C] klorambucila podganam je bila najvišja koncentracija radioaktivnega materiala v plazmi, jetrih in ledvicah. Majhne koncentracije so bile izmerjene v možganskem tkivu podgan po intravenozni aplikaciji klorambucila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
stearinska kislina

Filmska obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid
rumeni železov oksid
rdeči železov oksid
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Leukeran so na voljo v rumenkasto rjavih steklenicah z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 25 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Leukeran je citotoksično zdravilo in se lahko uporablja samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo takih zdravil.

Varno ravnanje s tabletami Leukeran

Pri ravnanju s tabletami Leukeran je potrebno slediti smernicam za ravnanje s citotoksičnimi zdravili v skladu z veljavnimi lokalnimi priporočili in/ali predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00908/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 7. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 1. 8. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 4. 2018