

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Leukeran
2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg chlórambucilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 67,65 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Hnedé, okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým „L“ na jednej strane a „GX EG3“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leukeran sa používa na liečbu:

- Hodgkinovej choroby,
- niektorých foriem non-Hodgkinových lymfómov,
- chronickej lymfocytovej leukémie,
- Waldenströmovej makroglobulinémie,
- pokročilého adenokarcinómu ovária.

Leukeran má výrazný terapeutický účinok aj u niektorých pacientok s karcinómom prsníka.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podrobné informácie o používaných liečebných režimoch je potrebné si preštudovať v príslušnej literatúre.

Leukeran je účinný cytotoxický liek, ktorý sa môže užívať iba pod dohľadom lekára so skúsenosťami s podávaním cytostatík.

Dávkovanie

- a. Hodgkinova choroba

Dospelí

Používa sa samostatne v paliatívnej liečbe ochorenia v pokročilom štádiu v typickej dávke 0,2 mg/kg/deň počas štyroch až ôsmich týždňov.

Leukeran je zvyčajne súčasťou kombinovanej liečby, pre ktorú existuje množstvo liečebných režimov. Leukeran sa používa ako alternatíva dusíkatého yperitu s nižším toxickým účinkom, ale s podobnými terapeutickými účinkami.

Pediatrická populácia

Leukeran sa môže používať na liečbu Hodgkinovej choroby v pediatrickej populácii. Dávkovacie schémy sú podobné ako u dospelých.

b. Non-Hodgkinove lymfómy

Dospelí

Používa sa samostatne vo zvyčajnej dávke 0,1 až 0,2 mg/kg/deň počas štyroch až ôsmich týždňov na začiatku; udržiavacia liečba sa potom podáva buď formou znížených denných dávok, alebo intermitentných liečebných kúr.

Leukeran sa môže používať na liečbu pacientov s pokročilým difúznym lymfocytovým lymfómom a u pacientov s relapsom po rádioterapii.

Neexistuje žiadny významný rozdiel v celkovej odpovedi na chlórambucil podávaný samostatne alebo v kombinovanej chemoterapii u pacientov s pokročilým non-Hodgkinovým lymfocytovým lymfómom.

Pediatrická populácia

Leukeran sa môže používať na liečbu non-Hodgkinových lymfómov v pediatrickej populácii. Dávkovacie schémy sú podobné ako u dospelých.

c. Chronická lymfocytová leukémia

Dospelí

Liečba Leukeranom sa zvyčajne začína vtedy, ak sa u pacienta objavia príznaky alebo ak sa zistí porucha funkcie kostnej drene (ale nie zlyhanie kostnej drene) na základe výsledkov periférneho krvného obrazu.

Na začiatku sa Leukeran podáva v dávke 0,15 mg/kg/deň dovtedy, kým sa celkový počet leukocytov nezníži na $10 \times 10^9/l$. Liečba sa môže znovu začať po 4 týždňoch po skončení prvého cyklu a môže sa pokračovať dávkou 0,1 mg/kg/deň.

Pri určitom počte pacientov sa zvyčajne po dvoch rokoch liečby zníži počet leukocytov na normálne hodnoty, zväčšená slezina a lymfatické uzliny sa stanú nehmateľnými a počet lymfocytov v kostnej dreni sa zníži na menej ako 20 %.

Pacienti s prejavmi zlyhania kostnej drene sa majú najskôr liečiť prednizolónom a liečba Leukeranom sa má začať až po dokázanej regenerácii kostnej drene.

Nepozoroval sa žiadny významný rozdiel v terapeutickej odpovedi alebo rozdiel vo frekvencii nežiaducich účinkov medzi intermitentnou liečbou vysokými dávkami v porovnaní s liečbou Leukeranom podávaným denne.

d. Waldenströмова makroglobulinémia

Dospelí

Leukeran je jedným z liekov, ktorý sa môže zvoliť pri tejto indikácii.

Odporúčajú sa počiatočné dávky 6 – 12 mg denne dovtedy, kým sa neobjaví leukopénia, potom sa pokračuje dávkou 2 – 8 mg denne počas neobmedzeného časového obdobia.

e. Karcinóm ovárií

Samostatne sa užíva vo zvyčajnej dávke 0,2 mg/kg/deň počas 4 – 6 týždňov.

Dávka 0,3 mg/kg/deň sa podáva až do vzniku leukopénie.

Udržiavacia dávka 0,2 mg/kg/deň sa podávala s cieľom udržať celkový počet leukocytov pod $4 \times 10^9/l$.

Na základe skúseností trvá udržiavací cyklus asi 2 – 4 týždne s intervalom 2 – 4 týždne medzi cyklami.

f. Pokročilý karcinóm prsníka

Samostatne sa užíva vo zvyčajnej dávke 0,2 mg/kg/deň počas 6 týždňov.

Leukeran sa môže podávať v kombinácii s prednizolónom v dávke od 14 do 20 mg denne, bez ohľadu na telesnú hmotnosť počas 4 – 6 týždňov za predpokladu, že nie je prítomný závažný útlm hematopoézy.

Leukeran sa môže podávať v kombinácii s metotrexátom, 5-fluóruracilom a prednizolónom v dávke 5 – 7,5 mg/m²/deň.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú.

Porucha funkcie pečene

Pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné pozorne sledovať kvôli prejavom a príznakom toxických účinkov. Keďže chlórambucil sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má zvážiť zníženie dávky. K dispozícii však nie sú dostatočné údaje týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene, ktoré by umožnili uviesť špecifické odporúčanie na dávkovanie.

Starší pacienti

U starších osôb sa nevykonali žiadne osobitné štúdie. Odporúča sa však sledovanie funkcie obličiek a pečene. V prípade poruchy funkcie sa má postupovať s opatrnosťou. Zatiaľ čo klinické skúsenosti neodhalili žiadne rozdiely v odpovedi súvisiace s vekom, dávkovanie lieku u starších osôb sa má vo všeobecnosti titrovať s opatrnosťou, zvyčajne so začiatkom liečby pri spodnej hranici dávkovacieho rozmedzia.

Spôsob podávania

Leukeran sa podáva perorálne a má sa užívať denne nalačno (minimálne 1 hodinu pred jedlom alebo 3 hodiny po jedle).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Z hľadiska závažnosti indikácie neexistujú žiadne absolútne kontraindikácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Imunizácia pomocou živej vakcíny môže u ľudí s oslabeným imunitným systémom spôsobiť infekciu. Imunizácia živými vakcínami sa preto neodporúča.

Pacienti, ktorí pravdepodobne absolvujú autológnu transplantáciu kmeňových buniek, sa nesmú dlhodobo liečiť chlórambucilom.

Bezpečné zaobchádzanie s Leukeranom (pozri časť 6.6).

Sledovanie

Keďže Leukeran môže spôsobiť ireverzibilný útlm kostnej drene, u pacientov sa musí počas liečby pozorne sledovať krvný obraz.

Leukeran v terapeutickej dávke spôsobuje útlm lymfocytov; slabší účinok má na neutrofilov, trombocyty a na hladinu hemoglobínu.

Liečbu Leukeranom nie je nutné prerušiť hneď pri prvých prejavoch poklesu neutrofilov, ale je potrebné mať na pamäti, že pokles môže pokračovať desať aj viac dní po poslednej dávke. Leukeran sa nemá podávať pacientom, ktorí v nedávnej minulosti podstúpili rádioterapiu alebo dostávali iné cytotoxické látky.

Ak je prítomná lymfocytárna infiltrácia kostnej drene alebo ak je kostná dreň hypoplastická, denná dávka nemá prekročiť 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Pediatrická populácia s nefrotickým syndrómom, pacienti s režimom s vysokými pulznými dávkami chlórambucilu a pacienti, ktorí majú v anamnéze ochorenie sprevádzané kŕčmi, musia byť počas užívania Leukeranu dôsledne sledovaní, pretože im hrozí zvýšené riziko vzniku záchvatu.

Mutagenita a karcinogenita

Preukázalo sa, že chlórambucil spôsobuje u človeka chromatidové alebo chromozomálne poškodenie. Hlásili sa akútne sekundárne hematologické malignity (zahŕňajúce leukémiu a myelodysplastický syndróm), najmä po dlhodobej liečbe (pozri časť 4.8).

Pri porovnaní pacientok s karcinómom ovárií, ktoré dostali alkylačné látky, s pacientkami, ktoré ich nedostali, sa ukázalo, že používanie alkylačných látok vrátane chlórambucilu signifikantne zvyšuje výskyt akútnej leukémie.

U malého počtu pacientok, ktoré dlhodobo užívali chlórambucil ako adjuvantnú liečbu rakoviny prsníka, sa hlásila akútna myelogénna leukémia.

Pri užívaní chlórambucilu sa musí zvážiť riziko leukémie s možným terapeutickým významom (pozri časť 5.3).

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Očkovanie živými vakcínami sa neodporúča u jedincov s oslabeným imunitným systémom (pozri časť 4.4).

Analógy purínových nukleozidov (ako napríklad fludarabín, pentostatín a kladribín) zvyšujú cytotoxicitu chlórambucilu *ex vivo*; klinický význam tohto zistenia však nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vždy, keď je to možné, je potrebné vyhnúť sa užívaniu Leukeranu počas gravidity, najmä v prvom trimestri. V individuálnych prípadoch sa musí zvážiť pomer medzi možným ohrozením plodu a očakávaným prínosom pre matku.

Tak ako pri liečbe všetkými cytostatikami, aj v prípade, že jeden z partnerov užíva Leukeran, je potrebné odporučiť príslušnú antikoncepciu.

Podobne ako iné cytotoxické látky, aj Leukeran je potencionálne teratogénny (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Matky užívajúce Leukeran nesmú dojčiť.

Fertilita

Chlórambucil môže spôsobiť supresiu funkcie ovárií; po liečbe chlórambucilom bola popísaná amenorea.

V dôsledku liečby chlórambucilom sa pozorovala azoospermia, aj keď sa predpokladá, že k tomuto účinku je potrebná celková dávka minimálne 400 mg.

U pacientov s lymfómom boli po liečbe chlórambucilom v celkovej dávke 410 až 2 600 mg hlásené rôzne stupne obnovenia spermatogenézy.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne údaje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre tento liek neexistuje moderná klinická dokumentácia, na základe ktorej by sa dala určiť frekvencia nežiaducich účinkov. Výskyt nežiaducich účinkov sa môže líšiť v závislosti od užitej dávky a tiež od toho, či sa Leukeran podal v kombinácii s inými liekmi.

Na klasifikáciu frekvencie nežiaducich účinkov sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	časté	akútne sekundárne hematologické malignity (najmä leukémia a myelodysplastický syndróm), predovšetkým po dlhodobej liečbe
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	leukopénia, neutropénia, trombocytopenia, pancytopenia alebo útlm kostnej drene ¹
	časté	anémia
	veľmi zriedkavé	ireverzibilné zlyhanie kostnej drene
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	precitlivosť, ako je urtikária a angioedém, po podaní počiatočných alebo nasledujúcich dávok (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“)
Poruchy nervového systému	časté	kŕče v pediatrickej populácii s nefrotickým syndrómom
	zriedkavé	kŕče ² – parciálne a/alebo generalizované v pediatrickej populácii a u dospelých, ktorí užívali denné terapeutické dávky alebo sa liečili režimom s vysokými pulznými dávkami chlórambucilu
	veľmi zriedkavé	poruchy hybnosti zahŕňajúce tremor, svalové záškľby a myoklóniu bez kŕčov, periférna neuropatia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé	intersticiálna fibróza pľúc ³ , intersticiálna pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	gastrointestinálne poruchy, ako sú nevoľnosť a vracanie, hnačka a vredy v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	hepatotoxicita, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	vyrážka
	zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza ⁴ (pozri „Poruchy imunitného systému“)
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	sterilná cystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	amenorea, azoospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zriedkavé	pyrexia

¹ Hoci sa útlm funkcie kostnej drene objavuje často, zvyčajne je reverzibilný, ak sa chlórambucil vysadí v správnom čase.

² Pacienti s anamnézou záchvatov môžu byť čiastočne citliví.

³ U pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou užívajúcich dlhodobú liečbu chlórambucilom sa zriedkavo hlásila závažná intersticiálna fibróza pľúc. Fibróza pľúc môže byť po vysadení chlórambucilu reverzibilná.

⁴ Kožná vyrážka sa hlásila v závažných prípadoch vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxické epidermálnej nekrolýzy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Hlavným nálezom po neúmyselnom predávkovaní chlórambucilom bola reverzibilná pancytopénia. Vyskytla sa aj neurologická toxicita, od agitovaného správania a ataxie až po opakované záchvaty typu *grand mal*.

Liečba

Keďže nie je známe žiadne antidotum, musí sa pozorne sledovať krvný obraz a zaviesť všeobecné podporné opatrenia s primeranou transfúziou krvi v prípade potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AA02.

Mechanizmus účinku

Chlórambucil je aromatický derivát dusíkatého yperitu, ktorý účinkuje ako dvojfunkčná alkylačná látka. Okrem interferencie s replikáciou DNA chlórambucil indukuje apoptózu buniek

prostredníctvom akumulácie cytosólového génu p53 a následnej aktivácie promotora apoptózy (génu Bax).

Farmakodynamické účinky

Cytotoxický účinok chlórambucilu sa pripisuje chlórambucilu a jeho hlavnému metabolitu, dusíkatému yperitu viazanému na kyselinu fenyloctovú (pozri časť 5.2).

Mechanizmus rezistencie

Chlórambucil je aromatický derivát dusíkatého yperitu a zistilo sa, že rezistencia na dusíkaté yperity je sekundárnym dôsledkom:

- zmien v transporte týchto látok a ich metabolitov sprostredkovaných rôznymi proteínmi vyvolávajúcimi rezistenciu na viaceré liečivá,
- zmien v kinetike priečných väzieb v DNA tvorených týmito látkami,
- zmien v apoptóze a zmenenej reparačnej aktivity DNA.

Chlórambucil nie je substrátom proteínu 1 vyvolávajúceho rezistenciu na viaceré liečivá (multi-resistant protein 1, MRP1, ABCC1), ale jeho glutatiónové konjugáty sú substrátmi MRP1 (ABCC1) a MRP2 (ABCC2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Chlórambucil sa dobre absorbuje pasívnou difúziou z gastrointestinálneho traktu a dosahuje merateľné koncentrácie do 15 – 30 minút od podania. Biologická dostupnosť perorálne podaného chlórambucilu je približne 70 – 100 % po podaní 10 – 200 mg jednorazových dávok.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým sa chlórambucil podával perorálne v dávke približne 0,2 mg/kg, sa priemerné maximálne plazmatické koncentrácie prispôsobené dávke (492 ± 160 ng/ml) objavili 0,25 – 2 h po podaní.

V súlade s rýchlou predvídateľnou absorpciou chlórambucilu sa preukázalo, že interindividuálna variabilita plazmatickej farmakokinetiky chlórambucilu je po perorálnych dávkach v rozmedzí 15 – 70 mg relatívne malá (2-násobná intraindividuálna variabilita a 2- až 4-násobná interindividuálna variabilita v hodnote AUC).

Keď sa chlórambucil užíva po jedle, absorpcia sa znižuje. V štúdií s desiatimi pacientmi sa v dôsledku príjmu jedla zvýšil medián času do dosiahnutia C_{max} o viac ako 100 %, znížila maximálna plazmatická koncentrácia o viac ako 50 % a znížila priemerná hodnota $AUC_{(0-\infty)}$ približne o 27 % (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Distribučný objem chlórambucilu je približne 0,14 – 0,24 l/kg. Chlórambucil sa kovalentne viaže na plazmatické bielkoviny, predovšetkým na albumín (98 %) a kovalentne sa viaže na erytrocyty.

Biotransformácia

Chlórambucil sa intenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom monodichlóretylácie a β -oxidácie na dusíkatý yperit viazaný na kyselinu fenyloctovú (phenylacetic acid mustard, PAAM) ako hlavný metabolit, ktorý má alkylačný účinok na zvieratá. Chlórambucil a PAAM sa *in vivo* degradujú na monohydroxyderiváty a dihydroxyderiváty. Navyše dochádza k reakcii medzi chlórambucilom a glutatiónom, čím vznikajú monoglutiónové a diglutiónové konjugáty chlórambucilu. Po perorálnom podaní chlórambucilu v dávke približne 0,2 mg/kg sa u niektorých pacientov PAAM zistila v plazme už do 15 minút a priemerná plazmatická koncentrácia prispôsobená dávke (C_{max}) s hodnotou 306 ± 73 nanogramov/ml sa dosiahla do 1 až 3 hodín.

Eliminácia

Konečný polčas eliminácie sa v prípade chlórambucilu pohybuje v rozmedzí 1,3 – 1,5 hodiny, v prípade PAAM je približne 1,8 hodiny. Rozsah renálnej exkrécie nezmeneného chlórambucilu alebo PAAM je veľmi nízky; pri každom z nich sa počas 24 hodín močom vylúči menej ako 1 % podanej dávky, pričom zvyšok dávky sa vylúči hlavne vo forme monohydroxyderivátov a dihydroxyderivátov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita, mutagenita

Tak ako iné cytotoxické látky, aj chlórambucil je mutagénny v testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo* a karcinogénny u zvierat a ľudí (pozri časť 4.4).

Reprodukčná toxikológia

Dokázalo sa, že chlórambucil vyvolal u potkanov poškodenie spermatogenézy a atrofiu semenníkov.

Teratogenita

Dokázalo sa, že chlórambucil spôsobil u embryí myší a potkanov po jednorazovom perorálnom podaní v dávke 4 – 20 mg/kg vývojové poruchy, ako sú krátky alebo pokrútený chvost, mikrocefália a exencefália, poruchy vývoja prstov vrátane ekto-, brachy-, syn- a polydaktýlie a poruchy vývoja dlhých kostí, ako sú nedostatočná dĺžka kostí, chýbanie jednej alebo viacerých zložiek, celková absencia osifikačných miest. U potkaních mláďat spôsobila jednorazová intraperitoneálna injekcia chlórambucilu v dávke 3 – 6 mg/kg aj poruchy obličiek.

Farmakokinetika v mozgu a plazme

Po perorálnom podaní ¹⁴C-značeného chlórambucilu potkanom sa najvyššie koncentrácie rádioaktívne značeného materiálu zistili v plazme, v pečeni a v obličkách. Po intravenóznom podaní chlórambucilu sa v cerebrálnom tkanive potkanov stanovili len malé koncentrácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza

laktóza

bezvodý koloidný oxid kremičitý

kyselina stearová

Filmový obal

filmtvorná sústava Opadry YS-1-16655-A hnedá

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte na suchom mieste pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedá sklenená fľaša s plastovým uzáverom.

Obsah balenia: 25 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečné zaobchádzanie s liekom

S Leukeranom sa má zaobchádzať podľa smerníc týkajúcich sa zaobchádzania s cytotoxickými liekmi s ohľadom na bežné lokálne odporúčania a predpisy. Tablety Leukeranu sa nesmú deliť. Pri zaobchádzaní s Leukeranom nevzniká žiadne nebezpečenstvo za predpokladu, že sa neporuší vonkajší obal tablety.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0227/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júla 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023