

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leukeran 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg chlorambucilu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 67,65 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Hnědé kulaté bikonvexní potahované tablety, označené na jedné straně písmenem L a na druhé straně značkou GX EG3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Leukeran je indikován k terapii:

- Hodgkinovy choroby
- některých forem non-Hodgkinských lymfomů
- chronické lymfocytární leukemie
- Waldenströmovy makroglobulinemie

4.2 Dávkování a způsob podání

Kompletní informace o používaných léčebných režimech jsou dostupné v relevantní odborné literatuře.

Leukeran je účinné cytotoxické léčivo určené k použití pouze pod dozorem lékařů, kteří mají zkušenosti s podáváním těchto léčiv.

Dávkování

Hodgkinova choroba

Při použití přípravku Leukeran v monoterapii u paliativní léčby pokročilého onemocnění je obvyklé dávkování 0,2 mg/kg/den po dobu 4 až 8 týdnů.

Leukeran však bývá součástí kombinované farmakoterapie, pro kterou existuje řada dávkovacích režimů.

Leukeran se používal jako náhrada za chlormethin (dusíkatý yperit), s podobnými terapeutickými výsledky, ale s nižší toxicitou.

Non-Hodgkinské lymfomy

Při použití přípravku Leukeran v monoterapii je obvyklé úvodní dávkování 0,1 až 0,2 mg/kg/den po dobu 4 až 8 týdnů, poté se pokračuje udržovací terapií, a to buď sníženými denními dávkami, nebo intermitentní aplikací.

Leukeran bývá prospěšný v léčbě pacientů s pokročilým difuzním lymfocytárním lymfomem a u pacientů s relapsem po radioterapii.

U pacientů s pokročilým non-Hodgkinským lymfocytárním lymfomem není významný rozdíl v celkové míře léčebné odezvy mezi přípravkem Leukeran v monoterapii a v kombinované chemoterapii.

Chronická lymfocytární leukemie

Terapie přípravkem Leukeran se obvykle zahajuje po vzniku subjektivních příznaků nebo existují-li v periferním krevním obraze známky poruchy funkce (ale nikoli selhání) kostní dřeně.

Iniciálně se Leukeran podává v dávkách 0,15 mg/kg/den, dokud celkový počet leukocytů neklesne na 10 000 na mikrolitr. Za čtyři týdny po skončení prvního léčebného cyklu lze terapii opakovat, a to v dávkování 0,1 mg/kg/den.

U části pacientů se - obvykle přibližně po dvou letech léčby - sníží počet leukocytů v krvi na normální úroveň, přestanou být hmatné zvětšené mízní uzliny a slezina a podíl lymfocytů v kostní dřeni klesne pod 20 %.

Pacienti se známkami selhání kostní dřeně mají být nejprve léčeni prednisolonem a léčba přípravkem Leukeran se má zahájit teprve tehdy, když se prokáže regenerace kostní dřeně.

Při porovnání každodenní aplikace přípravku Leukeran a jeho intermitentní vysokodávkové aplikace nebyly zjištěny významné rozdíly ani v léčebné odezvě, ani v četnosti výskytu nežádoucích účinků.

Waldenströмова makroglobulinemie

V této indikaci je přípravek Leukeran jedním z možných způsobů léčby.

Doporučují se úvodní dávky 6 až 12 mg denně, dokud se nevyskytnou příznaky leukopenie, a poté dávky 2 až 8 mg denně po neomezenou dobu.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Leukeran lze použít v terapii Hodgkinovy choroby a non-Hodgkinských lymfomů u pediatrické populace od 3 let věku. Dávkovací režimy jsou podobné jako u dospělých.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky se u pacientů s poruchou renálních funkcí nepovažuje za nezbytnou.

Pacienty se známkami renální dysfunkce je nutné obzvlášť pečlivě sledovat, protože jsou náchylní k přidatné myelosupresi související s azotemií.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou jaterních funkcí mají být pečlivě sledovány příznaky a projevy toxicity. Protože Leukeran je primárně metabolizován v játrech, u pacientů se závažnou poruchou jaterních funkcí má být zváženo snížení dávkování. Dostupné údaje týkající se pacientů s poruchou jaterních funkcí však nejsou dostatečné, takže na jejich základě nelze učinit žádná konkrétní doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Dosud nebyly provedeny žádné specifické studie u starších pacientů. Doporučuje se však sledovat funkci ledvin a jater a v případě poruchy jednat s opatrností. Ačkoli klinické zkušenosti nenasvědčují odlišnosti odpovědi v závislosti na věku, obecně se má dávkování léčivého přípravku u starších pacientů pečlivě titrovat a léčba má být obvykle zahájována s nejnižší dávkou v rámci dávkovacího intervalu.

Způsob podání

Přípravek Leukeran tablety se podává perorálně a má se užívat denně nalačno (nejméně jednu hodinu před jídlem nebo tři hodiny po jídle).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunizace živými vakcínami může u imunokompromitovaných pacientů potenciálně způsobit infekci. Imunizace živými vakcínami se proto u pacientů léčených přípravkem Leukeran nedoporučuje.

Pacienti, kteří jsou možnými kandidáty transplantace autologních kmenových buněk, nemají být dlouhodobě léčeni přípravkem Leukeran.

Bezpečné zacházení s tabletami přípravku Leukeran je popsáno v bodě 6.6.

Sledování

Protože přípravek Leukeran může způsobit ireverzibilní supresi kostní dřeně, je nutné během léčby tímto přípravkem u pacientů provádět pravidelné kontroly krevního obrazu.

Leukeran v terapeutických dávkách působí pokles počtu lymfocytů. Jeho účinek na počty neutrofilů, trombocytů a na hladiny hemoglobinu je menší.

Leukeran se nemusí vysadit hned při prvních známkách poklesu neutrofilů, je však nutné mít na paměti, že tento pokles může pokračovat ještě 10 i více dnů po poslední dávce.

Leukeran se nemá podávat pacientům, kteří nedávno podstoupili radioterapii nebo dostávali jiná cytotoxická léčiva.

Je-li přítomna lymfocytární infiltrace kostní dřeně nebo je-li kostní dřeň hypoplastická, nemá denní dávka přípravku Leukeran překročit 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Zvláště pečlivě musí být po podání přípravku Leukeran sledována pediatrická populace s nefrotickým syndromem, pacienti, jimž byly předepsány vysokodávkové pulsní léčebné režimy, a pacienti s konvulzivní poruchou v anamnéze, protože u těchto nemocných je zvýšené riziko výskytu konvulzí.

Mutagenita a kancerogenita

Bylo prokázáno, že přípravek Leukeran u člověka způsobuje chromatidové nebo chromosomální aberace.

Zejména při dlouhodobém užívání byly hlášeny akutní sekundární hematologické malignity (především leukemie a myelodysplastický syndrom) (viz bod 4.8.).

Při porovnání souboru pacientek s ovariálním karcinomem léčených alkylačními léčivy se souborem pacientek, které při stejné diagnóze nebyly léčeny tímto typem léčiv, bylo zjištěno, že použití alkylačních léčiv (včetně přípravku Leukeran) významně zvýšilo výskyt akutní leukemie.

U malé části nemocných dostávajících přípravek Leukeran jako dlouhodobou adjuvantní terapii karcinomu prsu byl hlášen vznik akutní myeloidní leukemie.

Uvažuje-li se o léčebném použití přípravku Leukeran, je nutné zvážit poměr mezi rizikem vzniku leukemie a potenciální terapeutickou prospěšností.

Důležité informace o některých složkách přípravku Leukeran

Přípravek Leukeran obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunizace živými vakcínami se u imunokompromitovaných pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Studie na zvířatech prokázaly, že fenylobutazon zesiluje toxicitu přípravku Leukeran, a proto je potřebné redukovat standardní dávky přípravku **Leukeran**.

Analoga purinových nukleosidů (jako je fludarabin, pentostatin a kladribin) zesilovaly cytotoxicitu přípravku Leukeran *ex vivo*; klinický význam tohoto zjištění však není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V průběhu gravidity, zejména v prvním trimestru, je třeba se aplikaci přípravku Leukeran vyvarovat, je-li to možné. V každém jednotlivém případě je nutné zvážit poměr mezi potenciálním ohrožením plodu a očekávaným přínosem pro matku.

Jestliže je některý z partnerů léčen přípravkem Leukeran, má se - jako u každé jiné cytotoxické terapie - zajistit účinná antikoncepce.

Kojení

Matky léčené přípravkem Leukeran nesmí kojit.

Fertilita

Chlorambucil může způsobit supresi funkce vaječníků, přičemž po léčbě tímto přípravkem byla hlášena amenorea.

V důsledku léčby chlorambucilem byla pozorována azoospermie. Odhaduje se však, že pro vznik tohoto účinku je nutná minimální celková dávka 400 mg.

Po léčbě chlorambucilem v celkové dávce 410 až 2 600 mg byla pozorována různá míra zotavení spermatogeneze.

Teratogenita

Stejně jako jiné cytotoxické přípravky je i Leukeran potenciálně teratogenní (viz bod 5.3.).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

O vlivu přípravku Leukeran na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nejsou k dispozici žádné údaje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro tento léčivý přípravek není k dispozici žádná současná klinická dokumentace, která by mohla být použita k určení frekvence nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podané dávce a také v závislosti na kombinaci s jinými léčivými přípravky.

K určení frekvence nežádoucích účinků se používá následující klasifikace:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	sekundární akutní hematologické malignity (zejména leukemie a myelodysplastický syndrom), zejména po dlouhodobé léčbě
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie nebo suprese kostní dřeně ¹
	Časté	anemie
	Velmi vzácné	ireverzibilní selhání kostní dřeně
Poruchy imunitního systému	Vzácné	hypersenzitivita, jako je kopřivka a angioneurotický edém, po úvodní léčbě nebo následném dávkování (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně)
Poruchy nervového systému	Časté	konvulze u pediatrické populace s nefrotickým syndromem
	Vzácné	byl hlášen výskyt fokálních a/nebo generalizovaných konvulzí ² u pediatrické populace

		a dospělých léčených přípravkem Leukeran v terapeutických denních dávkách nebo vysokodávkovými pulsními režimy
	Velmi vzácné	poruchy hybnosti zahrnující třes, svalové záškuby a myoklonus při nepřítomnosti konvulzí, periferní neuropatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	intersticiální plicní fibróza ³ , intersticiální pneumonie
Gastrointestinální poruchy	Časté	gastrointestinální poruchy jako nauzea, zvracení, průjem a vředy v dutině ústní
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	hepatotoxicita, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	vyrážka
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza ⁴ (viz Poruchy imunitního systému)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	sterilní cystitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	amenorea, azoospermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	pyrexie

¹ Ačkoli k supresi kostní dřeně dochází často, je obvykle reverzibilní, pokud se podávání přípravku Leukeran dostatečně brzy ukončí.

² Pacienti s anamnézou záchvatového onemocnění mohou být zvláště citliví.

³ Závažná intersticiální plicní fibróza byla občas hlášena po dlouhodobé léčbě leukeraniem u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií. Plicní fibróza může být po vysazení přípravku Leukeran reverzibilní.

⁴ Byla hlášena progresivní kožní vyrážky do závažných onemocnění, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Hlavním nálezem v případech neúmyslného předávkování přípravkem Leukeran byla reverzibilní pancytopenie. Kromě toho se vyskytovaly projevy neurotoxicity, od agitovaného chování a ataxie až po opakované epileptické záchvaty typu grand mal.

Léčba

Protože neexistuje specifické antidotum, je třeba za častých pravidelných kontrol krevního obrazu zavést všeobecná podpůrná opatření a – v případě nutnosti – podat vhodnou krevní transfuzi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, alkylační látky, analoga dusíkatého yperitu. ATC kód: L01AA02.

Mechanismus účinku

Chlorambucil je aromatický derivát dusíkatého yperitu, který působí jako bifunkční alkylační činidlo. Kromě toho, že interferuje s replikací DNA, chlorambucil vyvolává buněčnou apoptózu nahromaděním cytosolového p53 s následnou aktivací promotéru apoptózy (Bax).

Farmakodynamické účinky

Cytotoxický účinek chlorambucilu je způsoben chlorambucilem a jeho hlavním metabolitem, yperitem vázaným na kyselinu fenyloctovou (viz bod 5.2).

Mechanismus rezistence

Chlorambucil je aromatický derivát dusíkatého yperitu a na deriváty dusíkatého yperitu byla hlášena rezistence následkem: změn transportu těchto látek a jejich metabolitů zprostředkovaného různými multirezistentními proteiny, změn kinetiky tvorby příčných vazeb DNA vytvářených těmito látkami a změn apoptózy a narušení aktivity oprav DNA.

Chlorambucil není substrátem multirezistentního proteinu 1 (MRP1 nebo ABCC1), jeho glutathionové konjugáty jsou však substráty MRP1 (ABCC1) a MRP2 (ABCC2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Chlorambucil se dobře absorbuje pasivní difúzí z gastrointestinálního traktu a je měřitelný během 15–30 minut po podání. Biologická dostupnost perorálního chlorambucilu je přibližně 70 až 100 % po podání jednotlivých dávek 10–200 mg. Ve studii, kde bylo 12 pacientům podáváno přibližně 0,2 mg/kg perorálního chlorambucilu, bylo maximální plazmatické koncentrace upravené na průměrnou dávku (492 ± 160 nanogramů/ml) dosaženo během 0,25 až 2 hodin po podání.

V souladu s rychlou a předvídatelnou absorpcí chlorambucilu bylo prokázáno, že interindividuální variabilita plazmatické farmakokinetiky chlorambucilu po podání perorálních dávek 15 až 70 mg je relativně malá (2násobek variability ploch pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC) u jednotlivého pacienta a 2–4násobek variability AUC mezi pacienty).

Absorpce chlorambucilu je snížena, pokud je užíván po jídle. Ve studii s deseti pacienty příjem potravy zvýšil medián doby do dosažení $C_{\max}$ o více než 100 %, snížil maximální plazmatickou koncentraci o více než 50 % a snížil průměrnou hodnotu AUC (0– ∞) přibližně o 27 % (viz bod 4.2).

Distribuce

Chlorambucil má distribuční objem přibližně 0,14–0,24 l/kg. Chlorambucil se kovalentně váže na proteiny plazmy, zejména na albumin (98 %) a na erytrocyty.

Biotransformace

Chlorambucil je rozsáhle metabolizován v játrech monodichlorethylací a β -oxidací, přičemž jako hlavní metabolit vzniká dusíkatý yperit vázaný na kyselinu fenyloctovou (*phenylacetic acid mustard*, PAAM), který se vyznačuje alkylační aktivitou u zvířat. Chlorambucil a PAAM jsou *in vivo* odbourávány za vzniku monohydroxy- a dihydroxy-derivátů. Navíc chlorambucil reaguje s glutathionem na mono- a di-glutathionylkonjugáty chlorambucilu.

Po perorálním podání přibližně 0,2 mg/kg chlorambucilu byl v plazmě některých pacientů detekován PAAM již za 15 minut a maximální plazmatické koncentrace upravené na průměrnou dávku ($C_{\max}$) 306 ± 73 nanogramů/ml bylo dosaženo během 1 až 3 hodin.

Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas chlorambucilu je 1,3–1,5 hodiny a asi 1,8 hodiny pro PAAM. Rozsah renální exkrece nezměněného chlorambucilu nebo PAAM je velmi malý; méně než 1 % podané dávky každé z těchto látek se vyloučí močí do 24 hodin, přičemž zbytek dávky je eliminován převážně ve formě monohydroxy- a dihydroxy-derivátů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita a kancerogenita

Stejně jako další cytotoxické látky je chlorambucil mutagenní v testech genotoxicity *in vitro* a *in vivo* a kancerogenní u zvířat a u člověka.

Reprodukční toxicita

Chlorambucil vyvolával u potkanů poškození spermatogeneze a atrofii varlat.

Teratogenita

U myší a potkaních embryí vedly jednotlivé perorální dávky v rozmezí 4–20 mg/kg ke vzniku vývojových poruch (krátký nebo zkroucený ocas, mikrocefalie, exencefalie, poruchy vývoje prstů zahrnující ektro-, brachy-, syn- a polydaktylii, poruchy vývoje dlouhých kostí jako např. nedostatečná délka kostí, chybění jedné nebo více složek, absence osifikačních míst).

U potkaních mláďat vyvolávaly jednotlivé intraperitoneální injekce chlorambucilu v rozmezí dávek 3–6 mg/kg renální vývojové poruchy.

Mozková a plazmatická farmakokinetika

Po perorálním podání chlorambucilu značeného izotopem ^{14}C potkanům byly nejvyšší koncentrace radioaktivně značeného materiálu zjištěny v plazmě, v játrech a v ledvinách. V mozkové tkáni potkanů byly po intravenózním podání chlorambucilu naměřeny pouze nízké koncentrace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Laktóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina stearová

Potahová vrstva

Hypromelóza
Oxid titaničitý
Žlutý oxid železitý
Červený oxid železitý
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná lékovka z hnědého skla s dětským bezpečnostním uzávěrem z plastické hmoty, papírová krabička.

Velikost balení: 25 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečná manipulace s tabletami přípravku Leukeran

Při manipulaci s tabletami přípravku Leukeran je nutné dodržovat postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivy podle platných místních doporučení nebo zákonných ustanovení.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokud je vnější potahová vrstva tablet neporušená, není zacházení s tabletami přípravku Leukeran nebezpečné. Tablety přípravku Leukeran se nesmí dělit.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/191/70-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 1970

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 12. 2022