

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛЕУКЕРАН 2 mg филмирани таблетки  
LEUKERAN 2 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа и 67,65 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките са кафяви, кръгли, двойно изпъкнали, с филмово покритие, с надпис "GX EG3" от едната страна и "L" от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

ЛЕУКЕРАН 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.**

**ЛЕУКЕРАН Е АКТИВЕН ЦИТОСТАТИК. ТРЯБВА ДА СЕ ПРЕДПИСВА И ИЗПОЛЗВА ПРИ ПАЦИЕНТИ САМО ПОД СТРОГО НАБЛЮДЕНИЕ ОТ ЛЕКАРИ, КОИТО ИМАТ ОПИТ В ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТАКЪВ ТИП ЛЕКАРСТВА.**

#### Дозировка

##### **Неходжкинови лимфоми**

Когато се прилага само ЛЕУКЕРАН 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.

ЛЕУКЕРАН 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.

|                                                |                   |
|------------------------------------------------|-------------------|
| РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА           |                   |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                   |
| Към Рег. №                                     | 20010417          |
| Разрешение №                                   | 65-958 09-07-2024 |
| BG/MA/MP -                                     |                   |
| Одобряване №                                   |                   |





### **Хронична лимфоцитна левкемия**

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

Първоначално ЛЕУКЕРАН се прилага в дози 0,15 mg/kg на ден, докато общият брой на левкоцитите спадне до 10 000 на микролитър. 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 костно-мозъчна дисфункция, трябва да се започне с преднизолон. Преди да се пристъпи към лечение с ЛЕУКЕРАН трябва да има несъмнени данни за възстановяване на костно-мозъчната функция.

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

### **Макроглобулинемия на Waldenstrom**

При това заболяване ЛЕУКЕРАН е едно от средствата за лечение. 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.

## **СПЕЦИАЛНИ ПОПУЛАЦИИ**

### *Педиатрична популация*

ЛЕУКЕРАН може да се прилага за контролиране на неходжкинови лимфоми при педиатричната популация. Дозировките са подобни на тези за възрастни.

### *Нарушена бъбречна функция*

Регулирането на дозата не се счита за необходимо при пациенти с бъбречно увреждане.

### *Нарушена чернодробна функция*

Пациентите с нарушена чернодробна функция трябва да бъдат наблюдавани отблизо за признаци и симптоми на токсичност. Тъй като хлорамбуцил се метаболизира основно в черния дроб, трябва да се има предвид намаление на дозата при пациенти с тежко чернодробно нарушение. Въпреки това, няма достатъчно данни при пациенти с нарушена чернодробна функция, за да се даде конкретна препоръка за дозата.

### *Старческа възраст*

Не са проведени конкретни проучвания при хора в старческа възраст. Въпреки това, препоръчва се наблюдение на бъбречната или чернодробната функция. В случай на нарушение, трябва да се обърне внимание. Въпреки че клиничният опит не е показал свързани с възрастта различия в отговора, дозата обикновено трябва да се титрира внимателно при стари пациенти, обикновено започвайки лечение с най-ниската доза.

### Начин на приложение

Таблетките хлорамбуцил се приемат през устата и трябва да се вземат ежедневно на гладно.





стомах (поне един час преди хранене или три часа след хранене).

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Имунизацията с живи ваксини е възможно да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. По тази причина не се препоръчват имунизации с живи ваксини. Пациенти, които потенциално ще имат трансплантация на автоложни стволови клетки, не трябва да се лекуват с хлорамбуцил в дългосрочен план.

**Инструкции за безопасност при работа с ЛЕУКЕРАН – вижте точка 6.6.**

##### **Наблюдение**

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

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

Не е наложително ЛЕУКЕРАН 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.

ЛЕУКЕРАН не трябва да се назначава на пациенти, които скоро преди това са били подлагани на лъчетерапия 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 телесно тегло.

Педиатричната популация с нефротичен синдром, пациентите с назначена пулсова терапия и пациентите с анамнеза за гърчове трябва да бъдат проследявани много внимателно след прилагане на ЛЕУКЕРАН, 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 ЛЕУКЕРАН все още се изследва, така че е препоръчителна известна редукция 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 пациентките с рак на яйчниците, които са били лекувани с алкилиращи агенти, и такива, които не са били лекувани с такива агенти, показва, че при пациентките, подложени на това лечение значимо се е увеличила заболяемостта от остра левкемия.

Има данни, че малка част от пациент(к)ите 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.

#### **Помощни вещества с известно действие – лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **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.

Аналози на пуринови нуклеозиди (като флударабин, пентостатин и кладрибин) увеличават цитотоксичността на хлорамбуцил *екс vivo*, но клиничното значение на това откритие не е известно.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **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 предотвратяване на бременност, когато единият от партньорите е подложен на лечение с ЛЕУКЕРАН.

#### **Кърмене**

Майките, приемащи ЛЕУКЕРАН, не трябва да кърмят.

#### **Фертилитет**

Хлорамбуцил може да предизвика потискане на функцията на яйчниците и аменорея.

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

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

#### **Тератогенност**

Както други цитотоксични агенти, ЛЕУКЕРАН е потенциално тератогенен.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.





#### 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 ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас                                                            |             | Нежелани ефекти                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>1</sup>                                                         |
|                                                                                 | Чести       | анемия                                                                                                                                                               |
|                                                                                 | Много редки | необратима костномозъчна недостатъчност                                                                                                                              |
| Нарушения на имунната система                                                   | Редки       | свръхчувствителност като уртикария и ангионевротичен едем след първоначалното или последващо приложение на лекарството. (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан) |
| Нарушения на нервната система                                                   | Чести       | гърчове при педиатричната популация с нефротичен синдром                                                                                                             |
|                                                                                 | Редки       | гърчове <sup>2</sup> - частични и/или генерализирани при педиатричната популация и възрастни, приемащи терапевтични дневни дози или големи пулсови дози хлорамбуцил  |
|                                                                                 | Много редки | двигателни разстройства, включващи мускулни крампи, тикове и миоклония в отсъствие на конвулсии; периферна невропатия                                                |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                                  | Много редки | интерстициална белодробна фиброза <sup>3</sup> , интерстициална пневмония                                                                                            |
| Стомашно-чревни нарушения                                                       | Чести       | стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане, диария и поява на язви в устата                                                                                   |
| Хепатобилиарни нарушения                                                        | Редки       | хепатотоксичност, жълтеница                                                                                                                                          |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                          | Нечести     | обрив                                                                                                                                                                |
|                                                                                 | Редки       | синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза <sup>4</sup><br>(вж. Нарушения на имунната система)                                                      |





|                                                    |                      |                       |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          | Много редки          | стерилен цистит       |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | С неизвестна честота | аменорея, азооспермия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Редки                | пирексия              |

1. Въпреки че често се случва потискане на функцията на костния мозък, то обикновено е обратимо при достатъчно рано прекратяване на хлорамбуцил.
2. Особено податливи могат да бъдат пациенти с медицинско доказателство за анамнеза на припадъци.
3. Има доказателство за редки случаи на тежка форма на интерстициална белодробна фиброза при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия, подложени на продължително лечение с хлорамбуцил. Може да се постигне обратимост на белодробна фиброза при прекратяване на прилагането на хлорамбуцил.
4. Кожният обрив може да се развие до сериозни състояния, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми и признаци

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.

### Лечение

Тъй като няма известен антидот, трябва кръвната картина 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**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи агенти, алкилиращи агенти, аналози на азотния иприт, АТС код: L01AA02

### Механизъм на действие

Хлорамбуцил е ароматно производно на азотния иприт, което действа като ви-функционален





алкилиращ агент. Освен потискането на репликацията на ДНК хлорамбуцил предизвиква клетъчна апоптоза чрез натрупването на p53 в цитозола и последващо активиране на активатор на апоптозата (Bax).

#### Фармакодинамични ефекти

Цитотоксичният ефект на хлорамбуцил се дължи на хлорамбуцил и неговия главен метаболит N,N-бис(2-хлороетил)-p-аминофенилоцетна киселина (вижте точка 5.2).

#### Механизъм на резистентност

Хлорамбуцил е ароматно производно на азотния иприт и резистентност към производни на азотния иприт е докладвана вследствие на: промени в транспортирането на тези агенти и техните метаболити чрез различни многоустойчиви протеини, промени в кинетиките на напречните връзки на ДНК, формирани от тези агенти и промени в апоптозата и променената дейност за поправка на ДНК. Хлорамбуцил не е субстрат на многоустойчив протеин 1 (MRP1 или ABCC1), но неговите конюгати с глутатион са субстрати на MRP1 (ABCC1) и MRP2 (ABCC2).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Хлорамбуцил се абсорбира добре чрез пасивна дифузия от стомашно-чревния тракт и е измерим до 15-30 минути от приложението. Бионаличността на перорално приложен хлорамбуцил е около 70% до 100% след приложение на единични дози от 10 – 200 mg. В проучване на 12 пациенти, на които е приложен перорално около 0,2 mg/kg хлорамбуцил, ниската доза регулирана максимална плазмена концентрация ( $492 \pm 160$  нанограма/мл) бе извършена между 0,25 и 2 часа след приложение.

В съответствие с бързата, предвидима абсорбция на хлорамбуцил интер-индивидуалните различия в плазмената фармакокинетика на хлорамбуцил са сравнително малки след перорални дози между 15 и 70 mg (2-кратна интра-пациентска променливост и 2-4-кратна променливост между пациентите в AUC).

Абсорбцията на хлорамбуцил е намалена при вземане след храна. В проучване с десет пациенти поемането на храна увеличи средното време, за да достигне  $C_{max}$  с по-голям от 100%, намали пиковата плазмена концентрация с повече от 50% и намали слабата AUC (0- $\infty$ ) с около 27% (вижте раздел 4.2).

#### Разпределение

Хлорамбуцил има обем на разпределение от около 0,14-0,4 l/kg. Хлорамбуцил се свързва ковалентно с плазмени протеини, главно с албумин (98%), и се свързва ковалентно с еритроцитите.

#### Биотрансформация

Хлорамбуцил се метаболизира широко в черния дроб чрез монодихлороетилиране и  $\beta$ -окисление, формирайки N,N-бис(2-хлороетил)-p-аминофенилоцетна киселина (phenylacetic acid mustard – PAAM) като главен метаболит, който притежава алкилираща активност при животни. Хлорамбуцил и PAAM намаляват *in vivo*, формирайки монохидрокси- и дихидрокси-производни. Освен това хлорамбуцил реагира с глутатион, при което се образуват моно- и диглутатионилконюгати на хлорамбуцил.

След перорално приложение на около 0,2 mg/kg хлорамбуцил, PAAM бе забелязана в плазмата на някои пациенти в рамките на 15 минути и слаба доза регулирана плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на  $306 \pm 73$  нанограма/мл се извършиха до 1 до 3 часа.





#### Елиминиране

Терминалната фаза на отстраняване полуживот варира от 1,3-1,5 часа за хлорамбуцил и е около 1,8 часа за РААМ. Степента на бъбречна екскреция на непроменен хлорамбуцил или РААМ е много ниска; по-малко от 1% от приложената доза на всеки от тези се отделя в урината за 24 часа, като останалата част от дозата се отстранява главно като монохидрокси- и дихидроксипроизводни.

### **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 канцерогенен при животни и хора.

#### **Репродуктивна токсикология**

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 екзенцефалия; 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 области 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.

#### **Мозъчна и плазмена фармакокинетика**

След перорално приложение на <sup>14</sup>C-маркиран хлорамбуцил при плъхове най-високите концентрации на радиоактивно маркиран материал бяха намерени в плазмата, в черния дроб и в бъбреците. Само малки концентрации бяха измерени в мозъчната тъкан на плъхове след интравенозно приложение на хлорамбуцил.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Сърцевина на таблетката*

Микrokристална целулоза

Лактоза, безводна

Силициев диоксид, колоиден безводен

Стеаринова киселина

#### *Филмово покритие*

Хипромелоза

Титанов диоксид

Синтетичен жълт железен оксид

Синтетичен червен железен оксид

Макрогол/полиетиленгликол 400

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.





**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

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

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките ЛЕУКЕРАН са кафяви на цвят, кръгли, двойно изпъкнали, 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 ЛЕУКЕРАН таблетки**

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

Работата с ЛЕУКЕРАН е безопасна при ненарушено покритие на таблетките.

Целостта на таблетките ЛЕУКЕРАН не трябва да се нарушава.

**Препоръки за обезвреждане и изхвърляне на продукта**

Таблетките ЛЕУКЕРАН се обезвреждат, като се следват разпоредбите за унищожаване на цитостатици.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive,

Citywest Business Campus,

Dublin 24, Ирландия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20010414

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 април 1968 г.

Дата на последно подновяване: 05 октомври 2006 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

