

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Leukeran 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține clorambucil 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 67,65 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare brună, rotunde, biconvexe și inscripționate “GX EG3” pe una din fețe și “L” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Boală Hodgkin.

Anumite forme de limfom non-Hodgkin.

Leucemie limfocitară cronică.

Macroglobulinemie Waldenström.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru detaliile complete ale schemelor de tratament utilizate, trebuie consultată literatura de specialitate relevantă.

Leukeran este un medicament citotoxic activ și va fi utilizat numai sub îndrumarea medicilor cu experiență în administrarea unor astfel de medicamente.

DozeBoala HodgkinAdulți

Utilizat ca monoterapie în tratamentul paliativ al formelor avansate/severe de boală, doza uzuală este de 0,2 mg clorambucil/kg și zi timp de 4-8 săptămâni.

Leukeran este de obicei inclus într-un tratament asociat, fiind utilizate mai multe scheme de administrare uzuale.

Leukeran a fost utilizat ca o alternativă la nitrogen mustard, având toxicitate mai mică, dar cu rezultate terapeutice similare.

Copii și adolescenți

Leukeran poate fi utilizat în tratamentul bolii Hodgkin la copii și adolescenți. Schemele de administrare uzuale sunt similare celor utilizate pentru adulți.

Limfom non-Hodgkin

Adulți

Utilizat în monoterapie, doza uzuală este de 0,1-0,2 mg clorambucil/kg și zi, inițial pentru primele 4-8 săptămâni; tratamentul de întreținere va fi apoi urmat cu o doză zilnică redusă sau ca tratament intermitent.

Leukeran este util în tratamentul limfomului limfocitar difuz avansat, precum și al recăderilor după radioterapie.

Nu există o diferență semnificativă în răspunsul general obținut cu clorambucil în monoterapie sau în chimioterapia asociată la pacienții cu limfom limfocitar non-Hodgkin avansat.

Copii și adolescenți

Leukeran poate fi utilizat în controlul limfoamelor non-Hodgkin la copii și adolescenți. Schemele de administrare uzuale sunt similare celor utilizate pentru adulți.

Leucemia limfocitară cronică

Adulți

Tratamentul cu Leukeran este, de obicei, început după apariția simptomelor sau când se evidențiază o funcție medulară afectată (dar nu insuficiență medulară), după cum indică hemoleucograma din sângele periferic.

Inițial, doza recomandată este de 0,15 mg clorambucil/kg și zi, până când numărul total al leucocitelor scade până la 10000/μl. Tratamentul poate fi reluat la 4 săptămâni după terminarea primei cure și continuat cu doze de 0,1 mg clorambucil/kg și zi.

La un anumit număr de pacienți, de obicei după aproximativ 2 ani de tratament, numărul leucocitelor este redus până la limita normală, splenomegalia se remite și ganglionii limfatici devin nepalpabili, iar numărul limfocitelor din măduva osoasă este redus sub 20%.

Pacienții cu insuficiență medulară vor fi mai întâi tratați cu prednisolon, deoarece este necesară evidențierea regenerării medulare înaintea începerii tratamentului cu Leukeran.

Tratamentul intermitent cu doze mari a fost comparat cu administrarea zilnică a Leukeran, dar fără a observa diferențe semnificative în răspunsul terapeutic sau în frecvența reacțiilor adverse între cele două grupuri de tratament.

Macroglobulinemia Waldenström

Adulți

Leukeran este unul dintre tratamentele de elecție.

Doza recomandată inițial este de 6-12 mg clorambucil (3-6 comprimate filmate Leukeran) pe zi până la apariția leucopeniei, urmată de 2-8 mg zilnic, timp nelimitat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustarea dozelor nu este considerată necesară în cazul pacienților cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de toxicitate. Deoarece clorambucilul este metabolizat în principal la nivelul ficatului, se recomandă reducerea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă. Cu toate acestea, există date insuficiente provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică pentru a putea formula o recomandare specifică de doză.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii specifice la vârstnici. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea funcției renale sau hepatice. În eventualitatea unei insuficiențe, trebuie procedat cu prudență. Deși experiența clinică nu a evidențiat diferențe de răspuns corelate cu vârsta, în general dozele de medicament trebuie titrate cu prudență la pacienții vârstnici, tratamentul fiind inițiat de obicei la nivelul inferior al intervalului de doze.

Mod de administrare

Leukeran se administrează pe cale orală și trebuie luat zilnic pe stomacul gol (cu cel puțin o oră înainte de masă sau cel puțin trei ore după masă).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Imunizarea cu vaccin viu poate determina infecții la pacienții imunodeprimați. Prin urmare, imunizarea cu vaccin viu nu este recomandată.

Pacienții pentru care este posibil să primească un transplant autolog de celule stem nu trebuie să fie tratați cu clorambucil pe termen lung.

Pentru manipularea în siguranță a acestui medicament, vezi pct. 6.6.

Monitorizare

Deoarece Leukeran poate determina supresie medulară ireversibilă, hemoleucograma pacienților sub tratament va fi monitorizată atent.

În doze terapeutice, Leukeran are efect supresiv asupra limfocitelor, având un efect mai scăzut asupra neutrofilelor și trombocitelor, ca și asupra valorilor hemoglobinei.

Nu este necesară întreruperea tratamentului cu Leukeran la primul semn de scădere a numărului neutrofilelor, dar trebuie reținut că această scădere poate continua 10 zile sau mai mult după ultima doză.

Leukeran nu va fi administrat pacienților care au efectuat recent radioterapie sau au primit alte medicamente citotoxice.

În cazul prezenței la nivel medular a infiltratului limfocitar sau dacă măduva este hipoplazică, doza zilnică nu va depăși 0,1 mg clorambucil/kg.

Copiii și adolescenții cu sindrom nefrotic, pacienții cărora li s-au prescris scheme de administrare cu doze mari (puls-terapie) și pacienții cu antecedente de convulsii vor fi monitorizați cu atenție după administrarea Leukeran, deoarece pot prezenta un risc crescut de convulsii.

Mutagenitate și carcinogenitate

S-a observat că clorambucilul determină afectarea cromatidelor sau cromozomilor la om.

După tratamentul cu clorambucil, mai ales pe termen lung, a fost raportată dezvoltarea unor malignități hematologice secundare (incluzând leucemie și sindrom mielodisplazic). Totuși, nu este clar dacă leucemia acută a fost o parte din evoluția naturală a bolii sau dacă a fost determinată de chimioterapie.

O comparație între pacientele cu cancer ovarian care au primit agenți alkilanți și cele care nu au primit, a arătat că utilizarea agenților alkilanți, inclusiv clorambucil, a crescut semnificativ incidența leucemiei acute secundare.

Leucemia mieloidă acută a fost raportată la o proporție mică din pacienții care au primit clorambucil ca tratament adjuvant pe termen lung pentru cancer mamar.

Când se ia în considerare utilizarea clorambucilului trebuie pus în balanță riscul leucemogen față de

potențialul beneficiu terapeutic.

Leukeran conține lactoză anhidră. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinările cu germeni vii nu sunt recomandate la pacienții imunodeprimați.

Ex vivo, analogii purinici (ca de exemplu fludarabină, pentostatină și cladribină) au mărit citotoxicitatea clorambucilului. Cu toate acestea, relevanță clinică a acestei observații nu este cunoscută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea clorambucilului trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Pentru fiecare caz în parte, trebuie analizat cu atenție raportul beneficiu matern/risc fetal.

Similar celorlalte chimioterapii citotoxice, este recomandată utilizarea metodelor contraceptive adecvate, atunci când oricare dintre parteneri primește Leukeran.

Alăptarea

Mamele care primesc Leukeran nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Clorambucilul poate determina supresia funcției ovariene, după tratamentul cu clorambucil fiind raportată amenoree.

Azoospermia a fost observată ca rezultat al tratamentului cu clorambucil, deși s-a estimat că este necesară o doză totală de minim 400 mg.

Au fost raportate grade variate de recuperare a spermatogenezei la pacienții cu limfom, după tratamentul cu clorambucil în doze totale de 410 -2600 mg.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru acest medicament nu există documentație clinică de ultimă oră care să poată fi utilizată ca suport pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Incidența reacțiilor adverse poate varia în funcție de doza administrată și de asocierea cu alte medicamente.

Pentru clasificarea frecvenței a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$, foarte rare $< 1/10000$, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedRA pe aparate și sisteme		Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	neoplazii maligne hematologice acute secundare (în special leucemie și sindrom mielodisplazic), mai ales după tratament de lungă durată.
	Foarte frecvente	leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie sau supresie medulară ¹ .
	Frecvente	anemie.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	insuficiență medulară ireversibilă.
	Rare	hipersensibilitate, ca de exemplu, urticaria și

imunitar		edemul angioneurotic după cura inițială sau consecutivă. (Vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	convulsii la copii și adolescenții cu sindrom nefrotic.
	Rare	convulsii ² parțiale și/sau generalizate la copii, adolescenți și adulți care au primit doze zilnice terapeutice sau scheme de administrare cu doze mari (puls-terapie) cu clorambucil în doze mari.
	Foarte rare	tremor, spasme musculare și mioclonie în absența convulsiilor. Neuropatie periferică.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	fibroză pulmonară interstițială ³ , pneumonie interstițială.
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	greața și vărsăturile, diareea și ulcerarea bucală.
Tulburări hepatobiliare	Rare	hepatotoxicitate, icter.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	erupție cutanată tranzitorie.
	Rare	sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică ⁴ . (Vezi Tulburări ale sistemului imunitar)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	cistită sterilă.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	amenoree, azoospermie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	pirexie.

1. Deși această supresie medulară apare frecvent, este de obicei reversibilă, dacă clorambucilul este întrerupt suficient de repede.
2. Pacienții cu antecedente de convulsii pot fi mai susceptibili.
3. Ocazional, a fost raportată fibroza pulmonară interstițială severă, la pacienții cu leucemie limfocitară cronică tratați cu clorambucil pe termen lung. Fibroza pulmonară poate fi reversibilă odată cu întreruperea tratamentului cu clorambucil.
4. Erupțiile cutanate tranzitorii, în cazuri rare au progresat spre afecțiuni grave, cum ar fi sindromul Stevens- Johnson și necroliza epidermică toxică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Pancitopenia reversibilă a fost principalul efect al supradozajului clorambucilului.

Au fost observate, de asemenea, semne de toxicitate neurologică, de la comportament agitat și ataxie până la convulsii multiple tip grand-mal.

Tratament

Având în vedere că nu se cunoaște un antidot, tabloul hematologic trebuie monitorizat îndeaproape, cu instituirea măsurilor de susținere generale și, dacă este necesar, cu efectuarea de transfuzii de sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, agenți alchilanți, analogi nitrogen mustard, codul ATC: L01AA02.

Mecanism de acțiune

Clorambucilul este un derivat aromatic al nitrogen mustard, care acționează ca un agent alchilant bifuncțional. În plus față de efectele pe care le are la nivelul replicării ADN-ului, clorambucilul induce apoptoza celulară prin acumulare de p53 citosolic și activarea ulterioară a unui promotor al apoptozei (Bax).

Efectul citotoxic al clorambucilului se datorează atât clorambucilului ca atare, cât și metabolitului său principal, acidul fenilacetic mustard (vezi pct. 5.2 - *Metabolizare*).

Mecanism de apariție a rezistenței

Clorambucilul este un derivat aromatic al nitrogen mustard și rezistența la derivații nitrogen mustard a fost raportată ca fiind secundară modificărilor la nivelul transportului acestor agenți și al metabolizării lor prin intermediul a diferite proteine multi-rezistente, modificărilor cineticii legăturilor dintre lanțurile de ADN formate prin intermediul acestor agenți și modificărilor în apoptoză și a activității de reparare a ADN-ului. Clorambucilul nu este un substrat al proteinei multi-rezistente 1 (MRP 1 sau ABCC1), dar conjugatii săi cu glutatationul sunt substraturi ale MRP1 (ABCC1) și MRP2 (ABCC2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clorambucilul este bine absorbit prin difuzie pasivă din tractul gastrointestinal și poate fi determinat în 15-30 de minute de la administrare. Biodisponibilitatea clorambucilului administrat oral este de aproximativ 70% până la 100% după administrarea unei doze unice de 10-200 mg.

Într-un studiu efectuat la 12 pacienți, cărora li s-au administrat aproximativ 0,2 mg/kg clorambucil pe cale orală, concentrația plasmatică maximă (492 ± 160 ng/ml) ajustată la doza medie a apărut între 0,25 și 2 ore de la administrare.

În concordanță cu absorbția rapidă și predictibilă a clorambucilului, variabilitatea inter-individuală a farmacocineticii clorambucilului la nivel plasmatic s-a dovedit a fi relativ scăzută ulterior administrării unor doze orale cuprinse între 15 și 70 mg (de 2 ori variabilitatea intraindividuală și de 2-4 ori variabilitatea interindividuală la nivelul ASC).

Absorbția clorambucilului este redusă în cazul administrării după masă. Într-un studiu de 10 pacienți, alimentele au determinat creșterea timpului median de atingere a C_{max} cu mai mult de 100%, reducerea concentrației plasmatice maxime cu mai mult de 50% și reducerea $ASC_{0-\infty}$ mediu cu aproximativ 27% (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Clorambucilul are un volum de distribuție de aproximativ 0,14 – 0,24 l/kg. Clorambucilul se leagă covalent la nivelul proteinelor plasmatice, în special de albumină (98%) și se leagă covalent de hematii.

Metabolizare

Clorambucilul este metabolizat intensiv la nivelul ficatului prin monodichloroetilare și β -oxidare, cu formarea acidului fenilacetic mustard (PAAM) ca metabolit principal care prezintă activitate alchilantă la animale. Clorambucilul și PAAM se degradează *in vivo* cu formarea unor derivați monohidroxilați și dihidroxilați. În plus, clorambucilul reacționează cu glutatationul cu formarea unor conjugați monoglutationil și diglutationil.

După administrarea unei doze orale de clorambucil de aproximativ 0,2 mg/kg, PAAM a fost detectat în plasma unor pacienți chiar și la 15 minute, iar concentrația plasmatică medie ajustată la doză (C_{max}) de 306 ± 73 nanograme/ml a fost atinsă în 1 până la 3 ore.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare variază de la 1,3 la 1,5 ore pentru clorambucil și este de aproximativ 1,8 ore pentru PAAM. Procentul eliminării sub formă nemodificată a clorambucilului sau a PAAM pe cale renală este foarte scăzut; mai puțin de 1% din doza administrată din fiecare dintre aceste substanțe este excretată în urină în 24 de ore, restul dozei eliminându-se în principal sub formă de derivați monohidroxilați și dihidroxilați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate și carcinogenitate

Similar altor medicamente citotoxice, clorambucilul este mutagen la testele de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* și carcinogen la om și animale.

Efecte asupra fertilității

La șobolani s-a arătat că clorambucilul afectează spermatogeneza și produce atrofie testiculară.

Teratogenitate

Ca și alte medicamente citotoxice, Leukeran are potențial teratogen.

S-a arătat că clorambucilul induce anormalități de dezvoltare, ca de exemplu coadă scurtă sau creastă, microcefalie și exencefalie, anomalii digitale ca ectrodactilie, brahidactilie, sindactilie sau polidactilie și anomalii ale oaselor lungi, ca de exemplu scurtarea, absența uneia sau a mai multor componente, absența totală a mugurilor de osificare în embrionul șoarecilor și șobolanilor după administrarea unei singure doze orale de 4-20 mg/kg. S-a arătat că clorambucilul induce anomalii renale la puii de șobolan după o injecție intraperitoneală unică de 3-6 mg/kg.

Farmacocinetică cerebrală și plasmatică

După administrarea orală de clorambucil marcat cu ^{14}C la șobolani, cele mai crescute concentrații de material radioactiv marcat au fost detectate la nivel plasmatic, hepatic și renal. S-au determinat numai concentrații mici în țesutul cerebral al șobolanilor, după administrarea intravenoasă de clorambucil.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză anhidră

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acid stearic

Film

Opadry Brown ZS-1-16655-A conține:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, sigilat cu membrană din hârtie/aluminiu/Surlyn, închis cu capac prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 25 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea comprimatelor de clorambucil trebuie să respecte ghidurile privind manipularea medicamentelor citotoxice, conform recomandărilor și/sau reglementărilor locale prevalente.

Instrucțiuni privind medicamentul în vederea administrării și manipularii

Dacă pelicula externă a comprimatului este intactă, nu există nici un risc legat de manipularea Leukeran. Comprimatele filmate nu trebuie divizate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6603/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.