

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEUKERAN 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: clorambucile 2 mg

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene inoltre 67,65 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LEUKERAN è indicato nel trattamento di:

- Morbo di Hodgkin
- Alcune forme di linfomi non-Hodgkin
- Leucemia linfocita cronica
- Macroglobulinemia di Waldenström

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per un quadro dettagliato dei protocolli usati è consigliabile consultare la relativa letteratura.

LEUKERAN è un agente citotossico attivo da usare solo sotto il controllo di medici esperti nella somministrazione di tali farmaci.

Posologia

Morbo di Hodgkin

• Adulti

Usato come unico farmaco, nel trattamento palliativo della malattia in stato avanzato, viene generalmente somministrato a dosi di 0,2 mg/Kg/die per 4-8 settimane.

LEUKERAN è normalmente usato in terapia combinata e sono stati usati vari schemi terapeutici. LEUKERAN è stato usato come alternativa alla mostarda azotata, con una riduzione nella tossicità ma con simili effetti terapeutici.

• Popolazione pediatrica

LEUKERAN può essere usato nel trattamento della malattia di Hodgkin nei bambini. Gli schemi terapeutici sono simili a quelli usati per gli adulti.

Linfomi non-Hodgkin

- Adulti

Usato come singolo agente nel trattamento palliativo della malattia in stato avanzato è somministrato inizialmente a dosi di 0,1 - 0,2 mg/Kg/die per 4-8 settimane, la terapia di mantenimento è effettuata mediante una riduzione del dosaggio giornaliero o con cicli intermittenti di terapia.

LEUKERAN è utile nel trattamento di pazienti con linfomi linfocitici avanzati e diffusi e nei casi di ricaduta dopo radioterapia. Non c'è una differenza significativa nel tasso complessivo di risposta ottenuto con il clorambucile da solo o in chemioterapia di associazione, nel caso di linfomi linfocitici non-Hodgkin avanzati.

- Popolazione pediatrica

LEUKERAN può essere usato nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin nei pazienti pediatrici. Gli schemi terapeutici sono simili a quelli usati per gli adulti.

Leucemia linfocitica cronica

- Adulti

La terapia con LEUKERAN è generalmente iniziata dopo che il paziente ha manifestato i sintomi o quando sussistono segni di compromessa funzione del midollo osseo (ma non insufficienza midollare), come indicato dalla conta ematica periferica.

LEUKERAN è somministrato inizialmente alla dose di 0,15 mg/Kg/die fino a che la conta dei leucociti è scesa sotto i 10.000 per microlitro.

La terapia può essere ripresa 4 settimane dopo la fine del primo corso e continuata alla dose di 0,1 mg/Kg/die.

Normalmente in un certo numero di pazienti dopo circa 2 anni di terapia la conta dei leucociti tende a normalizzarsi, la milza ed i linfonodi diventano impalpabili e la percentuale di linfociti nel midollo osseo è ridotta a meno del 20%. I pazienti con evidenza di insufficienza midollare devono essere inizialmente trattati con prednisolone e prima di iniziare il trattamento con LEUKERAN si devono avere segni di una ripresa della funzionalità del midollo osseo.

La terapia intermittente ad alte dosi è stata confrontata con dosi giornaliere di LEUKERAN, ma non sono state osservate differenze significative nella risposta terapeutica o nella frequenza degli effetti indesiderati tra i due gruppi di trattamento.

Macroglobulinemia di Waldenström

- Adulti

LEUKERAN è uno dei trattamenti di prima scelta per la macroglobulinemia di Waldenström. Le dosi iniziali sono di circa 6-12 mg/die fino a che non si osservi leucopenia; in seguito si adottano dosaggi di 2-8 mg/die.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale non è considerato necessario un aggiustamento della dose.

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tossicità. Poiché il clorambucile è metabolizzato principalmente nel fegato, nei pazienti con insufficienza epatica grave si deve valutare una riduzione della dose. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza epatica non vi sono dati sufficienti per fornire una specifica raccomandazione posologica.

Pazienti Anziani

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti anziani. Tuttavia, si consiglia un monitoraggio della funzionalità renale ed epatica. Si deve usare cautela in caso di compromissione di queste funzioni. Anche se l'esperienza clinica non ha evidenziato differenze nella risposta correlate all'età, il dosaggio del medicinale deve essere comunque titolato con attenzione nei pazienti anziani, solitamente iniziando la terapia con il più basso dosaggio disponibile.

Modo di somministrazione

Le compresse di clorambucile devono essere somministrate per via orale e devono essere assunte giornalmente a stomaco vuoto (almeno un'ora prima dei pasti o tre ore dopo i pasti).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'immunizzazione effettuata con vaccino derivante da organismo vivo può potenzialmente causare infezione a pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini derivanti da organismi vivi non è raccomandata. I pazienti che potrebbero subire un trapianto autologo di cellule staminali, non devono essere trattati con clorambucile a lungo termine.

Manipolazione sicura di LEUKERAN: vedere paragrafo 6.6.

Monitoraggio

Poiché LEUKERAN può causare aplasia midollare irreversibile la conta ematica dei pazienti in trattamento deve essere attentamente monitorata attraverso controlli settimanali completi. Alle dosi terapeutiche LEUKERAN riduce il numero dei linfociti ed ha minore effetto sulle conte dei neutrofili, delle piastrine e sui livelli di emoglobina.

Non è necessario interrompere la terapia al primo segno di una riduzione dei neutrofili, ma si deve tenere presente che la riduzione può continuare per 10 giorni o più, dopo l'ultima dose.

LEUKERAN non deve essere somministrato a pazienti da poco (almeno quattro settimane) sottoposti a radioterapia o che hanno ricevuto altri agenti citotossici.

Quando sia presente infiltrazione linfocitica del midollo osseo o quando questo sia ipoplasico la dose giornaliera non deve superare 0,1 mg/Kg di peso corporeo.

I pazienti pediatrici con sindrome nefrosica, i pazienti ai quali sono stati prescritti regimi posologici ad alte dosi intermittenti e i pazienti con anamnesi

di disturbi convulsivi, devono essere attentamente monitorati dopo somministrazione di LEUKERAN, in quanto possono presentare un rischio più elevato di convulsioni.

Mutagenesi e cancerogenesi

E' stato dimostrato che il clorambucile può causare nell'uomo danni cromatidici o cromosomici.

Sono stati riferiti tumori maligni ematici secondari (specialmente leucemia e sindrome mielodisplasica), in particolare dopo trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 4.8).

Un raffronto tra pazienti con carcinoma ovarico, trattati con agenti alchilanti, rispetto ad altri non trattati, ha evidenziato che l'uso degli agenti alchilanti compreso il clorambucile, aumenta marcatamente l'incidenza di leucemia acuta.

E' stata anche riferita l'insorgenza di leucemia mielogena acuta in una piccola parte dei pazienti in trattamento a lungo termine con clorambucile come terapia adiuvante della neoplasia mammaria.

Il rischio leucemogeno deve essere valutato rispetto ai potenziali benefici terapeutici quando si prenda in considerazione l'uso di clorambucile (vedere paragrafo 5.3).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le vaccinazioni con vaccini derivanti da organismi vivi non sono raccomandate negli individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

I nucleosidi analoghi della purina (quali fludarabina, pentostatina e cladribina) hanno aumentato la citotossicità di clorambucile *ex vivo*; tuttavia il significato clinico di questo dato non è noto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del clorambucile in gravidanza deve essere evitato ove possibile e particolarmente durante il primo trimestre. Per ogni singolo caso è bene valutare il rischio per il feto con i benefici terapeutici attesi per la madre.

Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, adeguate precauzioni contraccettive devono essere impiegate quando ad uno dei partner venga somministrato LEUKERAN

Allattamento

Le madri in terapia con LEUKERAN non devono allattare al seno.

Fertilità

Il clorambucile può causare soppressione della funzione ovarica ed è stata riferita amenorrea dopo terapia con il farmaco. E' stata anche osservata azoospermia come risultato della terapia con clorambucile, sebbene si ritenga che sia necessaria una dose totale di almeno 400 mg.

Una ripresa della spermatogenesi di grado variabile, è stata osservata in pazienti con linfoma dopo trattamenti con dosi totali di clorambucile pari a 410-2600 mg.

Teratogenicità

LEUKERAN, come gli altri agenti citotossici, è potenzialmente teratogeno (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sugli effetti del clorambucile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per questo prodotto non esiste una documentazione clinica attuale da usare a supporto per la determinazione della frequenza degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda della dose ricevuta ed anche del fatto che il clorambucile venga somministrato in combinazione con altri agenti terapeutici.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune:	tumori ematologici secondari acuti (specialmente leucemia e sindrome mielodisplasica), in particolare dopo trattamento a lungo termine.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune:	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o insufficienza midollare ¹
	Comune:	anemia
	Molto raro:	insufficienza midollare irreversibile
Disturbi del sistema immunitario	Raro:	ipersensibilità quali angioedema ed orticaria, a seguito della prima somministrazione o delle successive. (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)
Patologie del sistema nervoso	Comune:	convulsioni nei pazienti pediatrici con sindrome nefrosica.
	Raro:	convulsioni ² , focali parziali e/o generalizzate in pazienti pediatrici e adulti ai quali

		veniva somministrato clorambucile con dosi terapeutiche giornaliere o con regimi terapeutici ad alte dosi intermittenti.
	Molto raro:	sono stati anche riportati disturbi del movimento compresi tremori, contrazioni muscolari e mioclono in assenza di convulsioni. Neuropatie periferiche.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro:	fibrosi polmonare interstiziale ³ , polmonite interstiziale
Patologie gastrointestinali	Comune:	disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea ed ulcerazioni della bocca.
Patologie epato-biliari	Raro:	epatotossicità, ittero.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune:	dermatite
	Raro:	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. (vedere Disturbi del sistema immunitario) ⁴
Patologie renali e urinarie	Molto raro:	cistite abatterica
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Non nota:	amenorrea, azoospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	piressia

¹Sebbene si verifichi frequentemente insufficienza midollare, questa è normalmente reversibile, a condizione che la terapia sia sospesa in tempo.

²I pazienti con anamnesi di disturbi convulsivi possono essere particolarmente suscettibili.

³In pazienti con leucemia linfocitica cronica in terapia a lungo termine con clorambucile, è stata occasionalmente riportata grave fibrosi polmonare interstiziale, che può tuttavia regredire dopo la sospensione della terapia.

⁴ E' stata riferita una progressione del rash cutaneo fino a condizioni gravi comprese la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Una pancitopenia reversibile è il segno principale di iperdosaggio accidentale di clorambucile. Le manifestazioni della tossicità neurologica vanno dal comportamento agitato ed atassia fino alle convulsioni generalizzate.

Trattamento

Dato che non esiste un antidoto si deve controllare attentamente lo stato ematologico e prendere tutte le misure generali di supporto congiuntamente, quando necessario, a trasfusioni di sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori-citostatici - sostanze alchilanti - analoghi della mostarda azotata - Codice ATC: L01AA02.

Meccanismo d'azione

Il clorambucile è un derivato della mostarda aromatica azotata che agisce come agente alchilante bifunzionale. Oltre alla interferenza con la replicazione del DNA, il clorambucile induce l'apoptosi cellulare attraverso l'accumulo del p53 citosolico e la successiva attivazione del promotore dell'apoptosi (Bax).

Effetti farmacodinamici

L'effetto citotossico del clorambucile è dovuto sia al clorambucile stesso che al suo maggiore metabolita, la mostarda dell'acido fenilacetico (vedere paragrafo 5.2).

Meccanismo di resistenza

Il clorambucile è un derivato della mostarda aromatica azotata, ed è stata riportata resistenza alle mostarde azotate secondaria a: alterazioni del trasporto di questi agenti e dei loro metaboliti attraverso varie proteine multi-resistenti, alterazioni della cinetica dei *cross-link* del DNA formati da questi agenti e modifiche della apoptosi e della attività di riparazione del DNA alterato. Il clorambucile non è un substrato della proteina multi-resistente 1 (MRP1 o ABCC1), ma i suoi glutatione coniugati sono substrati di MRP1 (ABCC1) e MRP2 (ABCC2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il clorambucile è ben assorbito per diffusione passiva dal tratto gastrointestinale ed è misurabile entro 15-30 minuti dalla somministrazione. La biodisponibilità del clorambucile orale è del 70%-100% circa a seguito della somministrazione di singole dosi di 10-200 mg. In uno studio con 12 pazienti ai quali sono stati somministrati circa 0,2 mg/kg di clorambucile per via orale, la media della concentrazione plasmatica massima aggiustata per la dose (492 ± 160 nanogrammi/ml) si presentava tra 0,25 e 2 ore dopo la somministrazione.

Coerente con il rapido, atteso, assorbimento di clorambucile, la variabilità inter-individuale della farmacocinetica di clorambucile nel plasma si è dimostrata essere relativamente piccola a seguito di dosi orali comprese tra 15 e 70 mg (variabilità della AUC intra-paziente di 2 volte e variabilità inter-pazienti di 2-4 volte).

L'assorbimento di clorambucile è ridotto quando viene assunto dopo il cibo. In uno studio su dieci pazienti, l'assunzione di cibo ha aumentato il tempo mediano per raggiungere una C_{max} maggiore del 100%, ha ridotto il picco della concentrazione plasmatica di più del 50% e ha ridotto l'AUC_(0-∞) media di circa il 27% (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il clorambucile ha un volume di distribuzione di circa 0,14-0,24 l/kg.

Il clorambucile si lega in modo covalente alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (98%) e si lega in modo covalente ai globuli rossi.

Biotrasformazione

Il clorambucile è metabolizzato in modo estensivo nel fegato dalla monodichloroetilazione e β -ossidazione, formando mostarda dell'acido fenilacetico (PAAM) come metabolita principale, che possiede attività alchilante negli animali. Clorambucile e PAAM si degradano *in vivo* formando monoidrossi e diidrossi derivati. Inoltre reagisce con il glutatione per formare mono- e diglutationil coniugati di clorambucile.

A seguito della somministrazione di circa 0,2 mg/kg di clorambucile per via orale, PAAM è stato rilevato nel plasma di alcuni pazienti appena dopo 15 minuti e la media della concentrazione plasmatica aggiustata per la dose (C_{max}) pari a 306 ± 73 nanogrammi/ml si è osservata entro 1-3 ore.

Eliminazione

La fase terminale dell'emivita di eliminazione per clorambucile è compresa in un range di 1,3 e 1,5 ore ed è di circa 1,8 ore per PAAM. L'entità dell'escrezione renale di clorambucile immodificato e di PAAM è molto bassa; meno dell'1% della dose somministrata di ciascuno di essi è escreta nelle urine in 24 ore, con la dose rimanente eliminata principalmente come monoidrossi e diidrossi derivati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità e mutagenesi

Come gli altri agenti citotossici, il clorambucile è mutageno nei test di genotossicità *in vitro* ed *in vivo*, ed è cancerogeno negli animali e nell'uomo.

Tossicologia riproduttiva

Il clorambucile ha mostrato nel ratto di danneggiare la spermatogenesi e di causare atrofia testicolare.

Teratogenicità

Il clorambucile ha mostrato di indurre anomalie di sviluppo, quali coda corta o ritorta, microcefalia o exencefalia, anomalie digitali comprese ectro-, brachi-, sin- e polidattilia e anomalie delle ossa lunghe quali riduzione in lunghezza, assenza di uno o più componenti, totale assenza dei siti di ossificazione nell'embrione del topo e del ratto a seguito di singola somministrazione orale di 4-20 mg/kg. Il clorambucile ha anche mostrato di indurre anomalie renali nella prole di ratti a seguito di singola iniezione intraperitoneale di 3-6 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio anidro, silice colloidale anidra, acido stearico. *Rivestimento della compressa:* ipromellosa, titanio diossido, ossido di ferro giallo sintetico, ossido di ferro rosso sintetico, macrogol

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in luogo asciutto.

Conservare in frigorifero (2°C- 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LEUKERAN 2 mg è fornito come compresse, marroni, rotonde, biconvesse, contenute in flaconi di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino da 25 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione sicura di LEUKERAN Compresse

La manipolazione di LEUKERAN compresse deve seguire le raccomandazioni che si riferiscono ai farmaci citotossici in accordo con le normative vigenti.

Accertato che il rivestimento esterno della compressa è intatto, non ci sono rischi nel maneggiare LEUKERAN compresse.

Le compresse di LEUKERAN non devono essere divise.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Flacone da 25 compresse rivestite con film da 2 mg:A.I.C. 024790026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Flacone da 25 compresse rivestite con film da 2 mg: 28 marzo 2001 / Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco