

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leukeran, 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2 mg chlorambucylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 67,65 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone napisem „GX EG3” po jednej stronie i „L” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma),
- przewlekłej białaczki limfatycznej,
- makroglobulinemii Waldenströma.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

PODCZAS USTALANIA SZCZEGÓŁOWEGO SCHEMATU LECZENIA NALEŻY KORZYSTAĆ Z ODPOWIEDNIEJ LITERATURY FACHOWEJ.

PRODUKT LECZNICZY LEUKERAN JEST AKTYWNIIE DZIAŁAJĄCYM ŚRODKIEM CYTOTOKSYCZNYM I POWINIEN BYĆ STOSOWANY WYŁĄCZNIE POD NADZOREM LEKARZA DOŚWIADCZONEGO W PODAWANIU TEGO RODZAJU LEKÓW.

#### Dawkowanie

#### **Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa)**

##### *Dorośli*

W paliatywnej terapii w zaawansowanym stadium choroby produkt leczniczy Leukeran stosuje się najczęściej w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę przez 4 do 8 tygodni. Zazwyczaj jednak jest on jednym ze składników polichemioterapii i stosuje się go według licznych protokołów. Produkt leczniczy Leukeran jest również stosowany zamiast iperytów azotowych, z podobnym efektem leczniczym, ale mniejszym działaniem toksycznym.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Leukeran można stosować w leczeniu choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej) u dzieci. Schematy dawkowania są podobne do stosowanych u dorosłych.

### **Niektóre postaci nieziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma)**

#### *Dorośli*

W monoterapii początkową dawkę, wynoszącą zwykle od 0,1 do 0,2 mg/kg mc. na dobę, stosuje się przez pierwsze 4-8 tygodni, po czym leczenie podtrzymujące prowadzi się albo stosując zmniejszone dawki dobowe, albo leczenie cykliczne.

Produkt leczniczy Leukeran jest skuteczny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium rozlanego chłoniaka limfocytowego oraz pacjentów, u których występuje wznova po radioterapii.

U pacjentów z zaawansowanymi stadiami rozwoju nieziarniczego chłoniaka limfocytowego nie występują znaczące różnice w ogólnym wskaźniku odpowiedzi między monoterapią produktem leczniczym Leukeran a polichemioterapią.

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Leukeran można stosować w leczeniu nieziarniczych chłoniaków złośliwych u dzieci.

Schematy dawkowania są podobne do stosowanych u dorosłych.

### **Przewlekła białaczka limfatyczna**

#### *Dorośli*

Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/mikrolitr. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg mc. na dobę.

Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%.

Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.

Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic w odpowiedzi terapeutycznej lub częstości działań niepożądanych pomiędzy dwoma grupami leczenia.

### **Makroglobulinemia Waldenströma**

#### *Dorośli*

Leukeran jest jedną z dostępnych opcji leczenia tej choroby. Zalecana początkowa dawka wynosi od 6 do 12 mg na dobę do chwili wystąpienia leukopenii; następnie wprowadza się na stałe dawkę od 2 do 8 mg na dobę.

## SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności. Ponieważ chlorambucyl jest głównie metabolizowany w wątrobie, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak brak jest wystarczających danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, aby podać odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono szczegółowych badań u osób starszych, jednakże wskazane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby. W razie zaburzenia ich czynności należy zachować ostrożność. Pomimo że doświadczenie kliniczne nie wykazało różnicy w wykazywanej odpowiedzi zależnej od wieku, dawka leku powinna być ostrożnie zwiększana u osób starszych, zaczynając od najniższej dawki z zakresu dawkowania.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Leukeran podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej) pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi.

U pacjentów z upośledzoną odpornością stosowanie szczepionek zawierających żywe organizmy zagraża wywołaniem infekcji, dlatego też nie zaleca się stosowania takich szczepionek w tej grupie pacjentów.

Pacjenci, którzy mogą potencjalnie przejść autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie powinni otrzymywać chlorambucylu długoterminowo.

### Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran

Patrz punkt 6.6.

### Monitorowanie

Ze względu na możliwość wywołania przez produkt leczniczy Leukeran nieodwracalnej mielosupresji, w trakcie leczenia należy prowadzić stałą kontrolę parametrów morfologii krwi.

W dawkach leczniczych produkt Leukeran zmniejsza liczbę limfocytów i w mniejszym stopniu, liczbę granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Leukeran nie jest konieczne, gdy wystąpią pierwsze objawy zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych; należy jednak pamiętać o możliwości dalszego zmniejszania się ich liczby przez okres 10 dni lub dłuższy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Leukeran nie należy podawać pacjentom, których niedawno poddawano radioterapii lub leczono innymi lekami cytotoksycznymi.

Jeżeli szpik kostny pacjenta jest nacieczony limfocytami lub hipoplastyczny, dawka nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg mc. na dobę.

Dzieci z zespołem nerczycowym, pacjenci leczeni tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek i pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani po podaniu produktu leczniczego Leukeran z powodu zwiększonego ryzyka napadu padaczkowego.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności.

#### Mutagenność i rakotwórczość

Wykazano, że chlorambucyl wywołuje u ludzi uszkodzenia chromatyd i chromosomów.

Donoszono o występowaniu ostrych, wtórnych nowotworów hematologicznych (zwłaszcza białaczek i zespołów mielodysplastycznych), szczególnie po długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8).

Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika, otrzymujących związki alkilujące, w tym chlorambucyl, z grupą chorych otrzymujących leki o innym mechanizmie działania, wykazało istotny wzrost częstości ostrej białaczki w grupie otrzymującej leki alkilujące.

U niewielkiego odsetka pacjentów, otrzymujących przez dłuższy czas chlorambucyl jako lek wspomagający leczenie raka sutka, opisano ostrą białaczkę szpikową.

Przed zastosowaniem chlorambucylu należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych.

#### Nietolerancja cukrów

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

U pacjentów z zaburzoną odpornością nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe organizmy (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że analogi nukleozydów purynowych (takie jak fludarabina, pentostatyna i kladrybina) zwiększały cytotoksyczność chlorambucylu *ex vivo*, jednak znaczenie kliniczne tego stwierdzenia jest nieznane.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują, że u pacjentów otrzymujących fenylbutazon konieczne może być zmniejszenie dawki chlorambucylu ze względu na możliwość nasilenia jego działania toksycznego.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Jeżeli jest to możliwe, należy unikać stosowania chlorambucylu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym tryestrze. W każdym przypadku należy ocenić stosunek potencjalnego zagrożenia dla płodu do spodziewanej korzyści dla matki.

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w razie stosowania produktu leczniczego Leukeran przez któregokolwiek z partnerów.

#### Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Leukeran.

### Płodność

Chlorambucyl może hamować czynność jajników; donoszono też o zaniku miesiączki w następstwie stosowania leku.

U pacjentów leczonych chlorambucylem stwierdzano azoospermie, choć szacuje się, że do wywołania tego efektu konieczna jest dawka całkowita leku wynosząca 400 mg.

Zaburzenia spermatogenezy u pacjentów z chłoniakiem leczonych chlorambucylem w całkowitych dawkach wynoszących od 410 do 2600 mg były w różnym stopniu przemijające.

### Teratogenność

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne Leukeran jest potencjalnie teratogeny.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu chlorambucylu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Brak nowoczesnej dokumentacji, mogącej służyć za podstawę określenia częstości działań niepożądanych. Ich częstość może różnić się w zależności od wielkości podawanej dawki oraz jednoczesnego stosowania innych leków.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $<1/10\,000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja <sup>1</sup>
	Często	Niedokrwistość
	Bardzo rzadko	Nieodwracalna niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, np. pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu pierwszej lub kolejnych dawek (patrz: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drgawki u dzieci z zespołem nerczycowym
	Rzadko	Ogniskowe i (lub) uogólnione drgawki <sup>2</sup> u dzieci i dorosłych otrzymujących dobowe lecznicze dawki lub leczonych tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek chlorambucylu
	Bardzo rzadko	Zaburzenia motoryczne, włączając drżenia, mimowolne drgania mięśni i mioklonie niebędące napadami padaczkowymi; neuropatia obwodowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe włóknienie płuc <sup>3</sup> ; śródmiąższowe zapalenie płuc.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności i wymioty, biegunka i owrzodzenie jamy ustnej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Hepatotoksyczność; żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka <sup>4</sup> (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Brak miesiączki, azoospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Gorączka

1. Jakkolwiek mielosupresja występuje często, zwykle jest odwracalna, gdy chlorambucyl jest odstawiony wystarczająco wcześnie.
2. Pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie są szczególnie narażeni.
3. Ciężkie śródmiąższowe włóknienie płuc opisywano niekiedy u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną w trakcie długotrwałego leczenia chlorambucylem. Włóknienie płuc może być odwracalne po odstawieniu chlorambucylu.
4. Opisywano progresję wysypki skórnej do stanów poważniejszych, włączając zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Głównym objawem obserwowanym po niezamierzonym przedawkowaniu chlorambucylu jest przemijająca pancytopenia. Mogą również wystąpić objawy toksycznego wpływu na układ nerwowy od ogólnego pobudzenia i nieźorności ruchowej do wielokrotnych napadów padaczkowych typu *grand mal*.

### Postępowanie

Ponieważ nie znamy antidotum, należy ściśle monitorować obraz krwi i stosować leczenie objawowe, w tym w razie konieczności również przetoczenie krwi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02.

### Mechanizm działania

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax).

### Działanie farmakodynamiczne

Działanie cytotoksyczne chlorambucylu jest spowodowane zarówno przez chlorambucyl, jak również jego główny metabolit – iperyt kwasu fenylooctowego (patrz punkt 5.2).

### Mechanizm oporności

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego i oporność na iperyty azotowe zgłaszano jako wtórną do: zmian transportowania tych substancji i ich metabolitów przez różne białka oporności wielolekowej, zmian kinetyki wiązań poprzecznych DNA utworzonych przez te substancje i zmian apoptozy i zmienionej aktywności naprawczej DNA. Chlorambucyl nie jest substratem białka oporności wielolekowej 1 (MRP 1 lub ABCC1), ale jego koniugaty glutationu są substratami MRP1 (ABCC1) i MRP2 (ABCC2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Chlorambucyl jest dobrze wchłaniany na drodze biernej dyfuzji z przewodu pokarmowego i możliwe jest jego zmierzenie w ciągu 15-30 minut od podania. Biodostępność chlorambucylu po podaniu doustnym wynosi około 70% do 100% po podaniu dawek pojedynczych 10-200 mg. W badaniu z udziałem 12 pacjentów, którym podano chlorambucyl w dawce 0,2 mg/kg doustnie, średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki ( $492 \pm 160$  ng/ml) wystąpiło między 0,25 i 2 godzinami po podaniu.

Zgodnie z szybkim, przewidywalnym wchłanianiem chlorambucylu zmienność międzypersoniczna farmakokinetyki chlorambucylu w osoczu jest, jak wykazano względnie mała po dawkach doustnych od 15 do 70 mg (2-krotna zmienność wewnątrzosobnicza i 2-4-krotna zmienność międzypersoniczna w AUC).

Wchłanianie chlorambucylu jest zmniejszone w przypadku przyjmowania po posiłku. W badaniu z udziałem 10 pacjentów spożycie posiłków zwiększało medianę czasu do osiągnięcia  $C_{max}$  o więcej niż 100%, zmniejszało szczytowe stężenie w osoczu o więcej niż 50% i zmniejszało średnie AUC ( $0-\infty$ ) o około 27% (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji chlorambucylu wynosi około 0,14-0,24 L/kg. Chlorambucyl wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza, głównie z albuminą (98%) i wiąże się kowalencyjnie z krwinkami czerwonymi.

### Metabolizm

Chlorambucyl jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie na drodze monodichloroetylacji i  $\beta$ -oksydacji, tworząc iperyt kwasu fenylooctowego (PAAM) jako główny metabolit, który posiada udział w czynności alkilującej u zwierząt. Chlorambucyl i PAAM ulegają rozkładowi *in vivo* tworząc pochodne monohydroksy i dihydroksy. Ponadto chlorambucyl reaguje z glutationem tworząc koniugaty mono- i diglutationylowe chlorambucylu.

Po podaniu około 0,2 mg/kg doustnego chlorambucylu PAAM wykryto w osoczu niektórych pacjentów już po 15 minutach, a średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki ( $C_{max}$ ) wynoszące  $306 \pm 73$  nanogramów/ml wystąpiło w ciągu 1 do 3 godzin.

### Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji mieści się w zakresie od 1,3 do 1,5 godzin dla chlorambucylu i wynosi około 1,8 godzin dla PAAM. Stopień wydalania przez nerki niezmienionego chlorambucylu lub PAAM jest bardzo niski; mniej niż 1% podanej dawki każdej z tych substancji jest

wydalany w moczu w ciągu 24 godzin, a reszta dawki jest eliminowana głównie w postaci pochodnych monohydroksy i dihydroksy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Mutagenność i rakotwórczość

Podobnie jak inne środki cytotoksyczne chlorambucyl wykazuje działanie mutagenne w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* oraz działanie rakotwórcze u zwierząt i ludzi.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów, chlorambucyl wykazuje uszkadzający wpływ na spermatogenezę i wywołuje atrofię jąder.

#### Teratogenność

Wykazano, że chlorambucyl po jednorazowym doustnym podaniu dawki mieszczącej się w zakresie 4-20 mg/kg wywołuje u płodów myszy i szczurów wady wrodzone, takie jak: krótki lub skręcony ogon, małogłowie i wrodzony częściowy brak kości czaszki, wady palców w tym wrodzony brak palców, krótkopalczałość, syndaktylię i wielopalczałość, ponadto wady kości długich takie jak niedobór długości, brak jednej lub więcej składowych, całkowity brak ośrodków kostnienia. Wykazano także, że chlorambucyl wywołuje wady nerek u potomstwa szczurów po jednokrotnym podaniu dootrzewnowym dawki 3-6 mg/kg.

#### Farmakokinetyka w mózgu i osoczu

Po podaniu doustnym chlorambucylu znakowanego <sup>14</sup>C szczurom najwyższe stężenia radioaktywnego znaczonego materiału znaleziono w osoczu, w wątrobie i w nerkach. W tkance mózgowej szczurów oznaczono jedynie niewielkie stężenie po podaniu dożylnym chlorambucylu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna  
Mikrokrystaliczna celuloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kwas stearynowy

#### Otoczka tabletki (Opadry Brown YS-1-16655A) o składzie

Hypromelozę  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 400  
Żelaza tlenek żółty  
Żelaza tlenek czerwony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

25 szt.

Pojemnik ze szkła oranżowego z zakrętką w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Leukeran zalecane jest zapoznanie się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych.

Zetknięcie się z tabletkami Leukeran nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej.

Tabletek Leukeran nie należy dzielić.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią produktu leczniczego

Niewykorzystane tabletki Leukeran powinny być zniszczone w odpowiedni sposób, zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych związków.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/3456

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.03.1977

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**