

№ 17.03.99.

Registration File: O/reg/H/Hexalen/SmPCs/Is-spccn HEXALEN (Altretamine) CAPSULES 50 mg  
T. HEXALEN SPC1.doc

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към Решение № 7-1832/04.02.2000г.	583/29.06.99

## Summary of Product Characteristics

### HEXALEN (Altretamine)

### Кратка характеристика на продукта

### ХЕКСАЛЕН (Алтретамин)

#### 1. Име на лекарственото средство

HEXALEN (Altretamine) Capsules, 50 mg  
ХЕКСАЛЕН (Алтретамин) капсули, 50 мг

#### 2. Количествен и качествен състав

<u>Активна съставка</u>	<u>Единици и /или % във формулата</u>	
	<u>% тегло/теглю</u>	<u>мг/капсула</u>
Алтретамин	19.6	50.0

#### 3. Лекарствена форма

Светли, прозрачни капсули, съдържащи 50 мг алтретамин за орално приложение.

#### 4. Клинични данни

##### 4.1 Терапевтични показания

Хексаленът е показан за лечение на напредналия овариален карцином, като терапия от втора линия при пациенти, при които други видове лечение са се провалили.

##### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Хексаленът се прилага орално. Дозите се изчисляват, базирайки се на големината на телесната повърхност.

Хексаленът трябва да се прилага само като самостоятелно средство в продължение на 14 последователни дни в рамките на един 28 дневен цикъл, при доза 260мг/м<sup>2</sup>/на ден. Общата дневна доза трябва да бъде закръглена на най-близките 50 мг и може да бъде разделена на 4 отделни орални дози, приети след хранене, както и вечер преди лягане. Хексаленът трябва да бъде приложен в рамките на 12 цикъла по гореописания начин, или докато болестта напредва, или до появата на неприемлива токсичност.

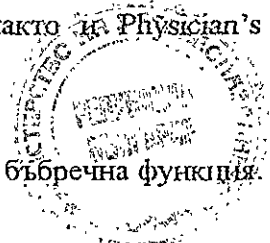
За дозовите модификации, моля вижте раздел 4.8, както и Physician's Prescribing Information.

##### Увредена бъбречна функция

Не са провеждани изследвания при пациенти с увредена бъбречна функция.

##### Увредена чернодробна функция

Няма изследвания на метаболизма или фармакокинетиката на хексален при пациенти с данни за заболяване на черния дроб.



Промените в дозировката при хора с напреднала възраст трябва да се базират повече на правилата за токсичност при възрастни, описани в раздел 4.8, отколжото на възрастта.

#### 4.3 Противопоказания

Хексален е противопоказан при пациенти, които показват свръхчувствителност към него. Хексален не трябва да бъде използван при пациенти с предварително съществуващо потискане на костния мозък или тежка неврологична токсичност.

Той е противопоказан по време на бременност, което се дължи на ембриотоксичните и тератогенни възможни ефекти на хексалена (виж 4.6).

#### 4.4 Специални противопоказания, специални предупреждения и предпазни мерки

Хексаленът трябва да бъде прилаган само под ръководството на лекар, който има опит в използването на антинеопластични средства.

Кръвната картина на периферната кръв трябва да бъде проследявана поне веднъж месечно, преди започването на всеки нов курс с хексален и когато съществуват клинични индикации.

Поради възможност от възникване на свързана с употребата на хексален невротоксичност, трябва да се провежда регулярно неврологично изследване по време на приложението на хексален.

Едновременното приложение на хексален и антидепресанти от моноаминооксидазните инхибитори (МАОИ) и на трициклични антидепресанти, може да предизвика тежка ортостатична хипотония.

Карциногенните възможни ефекти на хексален не са изследвани при животни, но за лекарства с подобни механизми на действие има съобщения, че са карциногенни. Хексален е бил слабо мутагенен при тестиране върху щам TA 100 на *Salmonella typhimurium*. При продължително прилагане на високи дози, хексаленът въздейства неблагоприятно върху фертилността при мъжки плъхове.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременно прилагане на хексален и антидепресанти от МАО инхибиторите или трициклични средства, може да причини тежка ортостатична хипотония. Симетидин, един инхибитор на микрозомалния лекарствен метаболизъм, повишава полуживота и токсичността на алгретамин върху модел на плъх.

Данните от едно рандомизирано изпитание на хексален и цисплатина плюс или минус пиридоксин при овариален карцином показват, че пиридоксинът сигнификантно намалява токсичността, но въздейства неблагоприятно върху продължителността на отговора. Тези данни предполагат, че пиридоксин не трябва да бъде прилаган заедно с хексален.

#### 4.6 Използване по време на бременност и кърмене

Няма налични данни за използване на хексален при бременност у жени.

Доказано е, че хексаленът е ембриотоксичен и тератогенен у плъхове и зайци. Поради ембриотоксичните и тератогенните си възможни ефекти хексаленът е противопоказан по време на бременност. Жени в детеродна възраст и със запазени детеродни възможности трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с хексален.

Не се знае дали алпретаминът се екскретира в човешкото мляко. Тъй като има възможност за упражняване на токсичен ефект вторично върху деца които приемат кърма, вследствие на лечението с хексален на майката кърмачка, препоръчва се прекъсване на кърменето, ако майката се лекува с хексален.

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

Няма ограничения за шофиране и за работа с машини, ако пациентът не развие неврологична токсичност. Неврологична токсичност, манифестирана главно като периферни невропатии, може да потисне способността на пациента за компетентно шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Употребата на хексален трябва да бъде временно прекъсната (за 14 дни или за по-дълго) и впоследствие възобновена при доза  $200\text{mg}/\text{m}^2$ /на ден при всяка от следващите ситуации:

1. Гастроинтестинална непоносимост, неповлияваща се от симптоматичните мерки.

Гадене и повръщане от лека степен са били наблюдавани при 33% от пациентите. Препоръчва се използването на профилактични антиеметици.

Приблизително 15% от пациентите могат да се нуждаят от прекъсване на лечението или намаляване на дозата и 5-10% от пациентите могат да се нуждаят от спиране на лечението с хексален поради гадене и повръщане.

2. Миелосупресия се очертава когато неутрофилите са  $<2 \times 10^9/\text{l}$  или тромбоцитите са  $<100 \times 10^9/\text{l}$ .

Миелосупресията е дозово свързана с приложението на хексален. При препоръчаната доза и при тази схема хексаленът не трябва да причинява значителна миелосупресия.

Трябва да се откажем от даването на хексален докато още неутрофилите са  $\geq 2 \times 10^9/\text{l}$  и тромбоцитите са  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$  преди рестартиране на лечението с редуцирана доза. Ако при редуцираната доза неутрофилите са  $<1 \times 10^9/\text{l}$  или тромбоцитите са  $<50 \times 10^9/\text{l}$ , хексаленът трябва да бъде спрял за неопределено време.

При приблизително 5% от пациентите може да се наложи прекъсване или намаление на дозата, наложено от неутропения, която се очертава при  $<2 \times 10^9/\text{l}$ . По-малко от 1% от пациентите са имали неутропения по-ниска от  $<1 \times 10^9/\text{l}$  след редукция на дозата. При тези пациенти терапията с хексален е била прекъсната.

При приблизително 9% от пациентите може да се наложи прекъсване или редуциране на дозата, наложено от появата на тромбоцитопения, която се очертава когато тромбоцитите са  $<100 \times 10^9/\text{l}$ . По-малко от 3% от пациентите са имали тромбоцитопения по-долу от  $<50 \times 10^9/\text{l}$  след редукция на дозата. При тези пациенти терапията с хексален е била прекъсната.

3. Прогресивна невротоксичност по време на терапията

При приблизително 10% от пациентите може да се наложи прекъсване или намаляване на дозата. Невротоксичността е дозово зависима, а също така

зависи и от времето. Ако неврологичните симптоми не се стабилизируют и прогресирането им продължава при схема с намалена дозировка, хексаленът трябва да бъде спряен за неопределено време.

Описана е периферна невропатия и появата на симптоми от страна на централната нервна система (лошо настроение, разстройства на съзнанието, атаксия, замаяност, световъртеж). Неврологичната токсичност може да бъде реверзибилна и да настъпи възстановяване след прекъсване на терапията.

При по-малко от 5% от пациентите се налага терапията с хексален да бъде прекъсната.

#### 4. Бъбречна токсичност, очертана при серумни креатининови нива $\geq 1.6$ мг/дл

При 7% от пациентите с повишени серумни нива на креатинина (1.6 – 3.75 мг/дл) се е наложило прекъсване или намаление на дозата.

Приемането на хексален трябва да бъде прекъснато за неопределено време ако реналната токсичност (серумни креатининови нива  $\geq 1.6$  мг/дл) се появи отново при лечебна схема с редуцирана дозировка и приемането на известни нефротоксични агенти като напр. нефротоксични антибиотици, е било предварително прекратено.

След прекъсването или намаляването на дозата при по-малко от 1% от пациентите се е налагало да се прекъсне терапията с хексален поради развитието на бъбречна токсичност.

Други рядко явяващи се токсични прояви включват чернодробна токсичност, кожен раш, сърбеж и алопеция; всички те са били докладвани при  $<1\%$  от лекуваните пациенти. По-малко от 1% от пациентите са имали лека до умерена анемия (хемоглобин 8-10 г/дл) и по-малко, а 1% са имали тежка анемия (хемоглобин 6.5-7.9 г/дл).

#### 4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране. Най-вероятната реакция би могла да бъде тежко гадене и повръщане и миелосупресия.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван грижливо и щом се появят симптоми на температура и възникне инфекция, да бъде лекуван според общоприетите правила.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Точният механизъм чрез който хексаленът упражнява своя цитотоксичен ефект е непознат, въпреки че са били изучени множество теоретични възможности. Структурно хексаленът прилича на алкилираща агент, триметиленмеламин, но въпреки това, in vitro тестовете за алкилираща активност на хексалена и неговите метаболити са били негативни. За да се прояви цитотоксичността на препарата алтретамин, той трябва да се метаболизира. Синтетични монохидрокси метилмеламини и продукти на алтретаминовия метаболизъм, in vitro и in vivo, могат да формират комплекси с тъканни макромолекули, които привличат към себе си ковалентно, включително с ДНК, но връзката на тези реакции с антигуморната активност на алтретамин остава неизяснена.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Данните от възстановяването ("рекъвъри") в урината, както и данните от бионаличността показват, че хексаленът се абсорбира добре след орално приложение у хора, но претърпява бързо и екстензивно деметилиране в черния дроб, предизвикващо промени в нивата на хексалена в плазмата.

След орално приложение в дози 120-300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , пиковите плазмени нива (измерени посредством газхроматографско изследване), вариращи от 0.2 до 20.8  $\text{mcg}/\text{ml}$ , са били достигнати между 0.5 и 3 часа. Полуживотът на  $\beta$ -фазата на елиминиране се движи в границите от 4.7 до 10.2 часа. Не е имало плазмено акумулиране на  $^{14}\text{C}$ -радиоактивно белязан хексаметилмеламин след ежедневно лечение в течение на 14 до 21 дни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

След интраперитонеално въвеждане на  $^{14}\text{C}$ -белязан в ринга алтретамин на мишки, тъканното разпределение във всички органи е било бързо, достигайки своя максимум на 30-тата минута. Екскреторните органи (чер дроб и бъбреци) и тънките черва са показали висока концентрация на радиоактивност, докато в други органи, включително в мозъка, са били намерени относително ниски концентрации.

Карциногенният потенциал на хексалена не е изследван у животни, но за лекарства с подобен механизъм на действие има доказателства, че са карциногенни. Хексаленът е бил със слабо мутагенно действие при тестване върху щам TA 100 на *Salmonella typhimurium*. Приложен на женски плъхове 14 дни преди размножаване през гестационния период, не е имал нежелан лекарствен ефект върху фертилността, но намалил постнаталната преживяемост при 120 $\text{mg}/\text{m}^2$ /ден и е бил ембриотоксичен при 240  $\text{mg}/\text{m}^2$ /ден. Приложението на 120 $\text{mg}/\text{m}^2$ /ден хексален на мъжки плъхове в течение на 60 дни преди чифтосването с женски плъхове, причинило атрофия на тестисите, намалена фертилност и един възможен доминантен летален мутагенен ефект. Мъжки плъхове, третирани с хексален 450 $\text{mg}/\text{m}^2$ /ден в течение на 10 дни, имали намалена сперматогенеза, атрофия на тестисите, на семенните везикули и на вентралната простата.

Третирането на мъжки плъхове с доза  $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ /ден в течение на 60 дни предизвиква подчертано повишение на плазмените глюкозни нива, придружено от морфологични промени в бета клетките на панкреаса (вакуолизация).

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose Anhydrous 203.5 mg, Calcium Stearate 1.5mg за една капсула.

### 6.2 Несъвместимости

Не са познати съществени несъвместимости.

### 6.3 Срок на годност

48 месеца

### 6.4 Специални условия за съхранение

Хексален капсули трябва да бъдат съхранявани при температура не надхвърляща 25°C.

Процедурите за правилното боравене с препарата и изхвърляне на отпадъците при противораковите лекарства трябва да бъдат спазвани.



**6.5 Данни за опаковката**

Хексален 50 мг капсули са под формата на опаковки, в които има по 40, 60 или 80 капсули, които са блистериращи. Всяка опаковка съдържа по 4, 6 или 8 блистера с по 10 капсули (4 x 10, 6 x 10 и 8 x 10). Блистерите са опаковани в картонена кутия.

**6.6 Препоръки при употреба**

Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

**6.7 Име и адрес на притежателя на търговските пълномощия**

ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ АД  
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD  
5 Basel St.  
P.O.Box 3190  
Petach Tiqva  
Israel 49131

**6.8 Номер на търговското пълномощно**

59.89.27122

**6.9 Дата на първото пълномощно**

Март 1993 г

**7. Производител**

ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ АД  
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD  
5 Basel St.  
P.O.Box 3190  
Petach Tiqva  
Israel 49131

По споразумение с US Bioscience, Inc., U.S.A.

**8. Страни, в които лекарственото средство е регистрирано:**

Аржентина, Австралия, Канада, Чили, Китай, Колумбия, Еквадор, Египет, Германия, Хонг-Конг, Индия, Малайзия, Норвегия, Филипините, Южна Корея, Швеция, Обединеното Кралство, САЩ, Израел.

**9. Първа регистрация на лекарственото средство-страна и дата:**

13.08.1991, Регистрационен No. 212 – 2671.1 – Н – за Германия.

3.1993, No. 59.89.27122 – за Израел

**10. Дата на последната (частична) ревизия на текста**

На английски в Израел-февруари 1998

На български в България- 17 февруари 1999 г.