

Zertifikat eines pharmazeutischen Produkts¹

Dieses Zertifikat entspricht der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Form (Allgemeine Hinweise und Erläuterungen beigelegt).

Nr. des Zertifikats: 2020/089

Ausführendes (zertifizierendes) Land: Deutschland

Einführendes (anforderndes) Land: **Republik Panama**

1. Name und Darreichungsform des Produkts:
Leukeran 2 mg Filmtabletten, Filmtabletten
- 1.1 Wirkstoff(e)² und Menge(n) pro Dosierungseinheit³:
Chlorambucil, 1 Filmtablette enthält 2 mg Chlorambucil

Komplette qualitative Zusammensetzung inklusive Hilfsstoffe siehe Anlage.⁴

- 1.2 Ist dieses Produkt für ein Inverkehrbringen im Ausfuhrland zugelassen?⁵
☒ ja ☐ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

- 1.3 Ist dieses Produkt gegenwärtig im Ausfuhrland im Handel?
☒ ja ☐ nein ☐ unbekannt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn die Antwort von 1.2 „ja“ ist, mit Abschnitt 2A weitermachen und Abschnitt 2B überspringen.

Wenn die Antwort von 1.2 „nein“ ist, Abschnitt 2A überspringen und mit Abschnitt 2B weitermachen.⁶

- 2A.1 Zulassungsnummer des Produktes⁷ und Ausstellungsdatum:
6101971.00.00, 30.12.2003
- 2A.2 Zulassungsinhaber (Name und Adresse):
Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Certificado de un producto farmacéutico¹

Este certificado está de acuerdo con el formato por la Organización Mundial de la Salud.

No. De este certificado:

País exportador (certificador): Alemania

País importador (sollicitante): **República de Panamá**

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:
Leukeran 2mg, comprimido recubierto con película
- 1.1 Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:
Chlorambucil, 2 mg por comprimido recubierto con película

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴:

- 1.2 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵
☒ sí ☐ no
(marcar según corresponda)

- 1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?
☒ sí ☐ no ☐ se desconoce
(marcar según corresponda)

Si la respuesta a 1.2. es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2. es No omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B⁶:

- 2A.1 Número de la autorización⁷ del producto y fecha de emisión:
6101971.00.00, 30.12.2003
- 2A.2 Titular de la autorización del producto (nombre y dirección):
Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda



- 2A.3 Status des Zulassungsinhabers:⁸
☐ a ☐ b ☒ c
(bitte zutr. Kategorie eintragen wie in Anm. 8 angg.)
- 2A.3.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben:⁹
Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Str. 12
90537 Feucht
Deutschland
- 2A.4 Ist eine Zusammenfassung der Zulassungsgrundlagen beigelegt?¹⁰
☐ ja ☒ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
- 2A.5 Ist die beigelegte, offiziell anerkannte Produktinformation vollständig und in Übereinstimmung mit der Zulassung?¹¹
☒ ja ☐ nein ☐ nicht beigelegt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
- 2A.6 Antragsteller des Zertifikats, wenn nicht identisch mit dem Zulassungsinhaber (Name und Adresse):¹²
- 2B.1 Antragsteller des Zertifikats (Name und Adresse):
- 2B.2 Status des Antragstellers:
☐ a ☐ b ☐ c
(bitte zutreffende Kategorie eintragen wie in Anmerkung 8 angegeben)
- 2B.2.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben:⁹
- 2B.3 Warum fehlt die Genehmigung für das Inverkehrbringen?
☐ nicht verlangt ☐ nicht erbeten
☐ in Bearbeitung ☐ abgelehnt
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
- 2B.4 Bemerkungen:¹³
3. Führt die zertifizierende Behörde regelmäßige Inspektionen des Herstellungsbetriebs durch, in dem die Darreichungsform produziert wird?
☐ ja ☐ nein ☒ nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
Wenn „nein“ oder „nicht zutreffend“ mit Frage 4 weitermachen.

- 2A.3 Condition du titulaire de la
produit:⁸
(marquer la catégorie que correspond
en la nota 8)
- 2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y dirección del fabricante que produce la farmacéutica es:⁹
Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Alemania
- 2A.4 ¿Se adjunta "summary basis for approval"?¹⁰
☐ sí ☒ no
(marcar según corresponda)
- 2A.5 La información de las condiciones de aprobación del producto que se adjunta, ¿es completa y conforme con la autorización?¹¹
☒ sí ☐ no ☐ no se proporcionan
(marcar según corresponda)
- 2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección):¹²
- 2B.1 Solicitante del certificado (nombre y dirección):
- 2B.2 Condition du solicitante:
☐ a ☐ b ☐ c
(selectionner la catégorie applicable, parmi celles qui figurent dans la note N 8)
- 2B.2.1 Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:⁹
- 2B.3 ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?
☐ no necesaria ☐ no solicitada
☐ en evaluación ☐ denegada
(marcar según corresponda)
- 2B.4 Comentarios:¹³
3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?
☐ sí ☐ no ☒ no procede¹⁴
(marcar según corresponda)
Si no procede, continuar con la pregunta 4.

- 3.1 Zeiträume der regelmäßigen Inspektionen (Jahre):
- 3.2 Wurde die Herstellung dieses Darreichungsform-Typs inspiziert? ☐ ja ☐ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
- 3.3 Entsprechen die Einrichtungen und Abläufe den GMP, wie von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen?¹⁵
☐ ja ☐ nein ☐ nicht zutreffend¹⁴
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
4. Genügt der zertifizierenden Behörde die vom Antragsteller eingereichte Information - die Herstellung des Produkts betreffend - in allen Punkten?¹⁶ ☒ ja ☐ nein
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
Wenn nein, bitte erklären:

Adresse der zertifizierenden Behörde:

Bundeminstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Deutschland

Telefonnummer: +49 (0)228 99-307-0
Faxnummer: +49 (0)228 99-307-5207

Name der befugten Person:

Dr. M. Horn
Dir. und Prof.

Unterschrift:

Stempel und Datum: 30. April 2020



Allgemeine Hinweise

Bitte beachten Sie die Leitlinien für die vollständigen Anwei-

- 3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años):
- 3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? ☐ sí ☐ no
(marcar según corresponda)
- 3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁵ ☐ sí ☐ no ☐ non procede¹⁴
(marcar según corresponda)
4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto?¹⁶ ☒ sí ☐ no
(marcar según corresponda)
Si la respuesta es No, explicar:

Dirección de la autoridad certificadora:

Bundeminstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Alemania

Teléfono: +49 (0)228 99-307-0
Fax: +49 (0)228 99-307-5207

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Sello y fecha:

Instrucciones Generales

Para más amplias informaciones sobre el Sistema de Certificación



sungen zum Ausfüllen dieses Formulars und für Informationen zur Anwendung des Systems. Diese Formulare werden in computergerechter Form angeboten. Sie sollten immer in Papierform mit Antworten - vorzugsweise gedruckt, nicht handschriftlich - übermittelt werden.

Zusätzliche Blätter zur Unterbringung von Erläuterungen und Erklärungen sollten, wenn nötig, beigelegt werden.

Erläuterungen

- 1 Dieses Zertifikat in der von der WHO empfohlenen Form weist den Status des pharmazeutischen Produkts und des Antragstellers für dieses Zertifikat im Ausfuhrland nach. Es ist nur für ein Produkt vorgesehen, da sich Herstellungsvoraussetzungen und zugelassene Informationen für verschiedene Darreichungsformen und Dosierungsstärken unterscheiden können.
- 2 Benutzen Sie, wenn möglich, internationale (INNs, International Nonproprietary Names) oder nationale Nicht-Markennamen.
- 3 Die Zusammensetzung (komplette Zusammensetzung) der Darreichungsform sollte auf dem Zertifikat angegeben oder beigelegt werden.
- 4 Details der mengenmäßigen Zusammensetzung werden bevorzugt, aber ihre Bekanntgabe ist abhängig von der Zustimmung des Zulassungsinhabers.
- 5 Wenn zutreffend, fügen Sie alle Einzelheiten einer Einschränkung den Verkauf, Vertrieb oder die Verabreichung des Produkts betreffend, wie in der Produktzulassung spezifiziert, bei.
- 6 Die Abschnitte 2A und 2B schließen sich gegenseitig aus.
- 7 Geben Sie an, wenn zutreffend, ob die Zulassung vorläufig ist, oder ob das Produkt noch nicht zugelassen ist.
- 8 Erläutern Sie, ob die für das Inverkehrbringen des Produktes verantwortliche Person
 - a) die Darreichungsform herstellt;
 - b) eine von einer unabhängigen Firma hergestellte Darreichungsform verpackt und/oder etikettiert oder
 - c) mit keinem der o.a. befasst ist.
- 9 Diese Angaben können nur nach Absprache mit dem Zulassungsinhaber oder im Falle eines nicht zugelassenen Produkts mit dem Antragsteller erteilt werden. Ein Nichtausfüllen dieses Abschnittes zeigt, daß die betroffene Partei nicht der Einfügung dieser Informationen zugestimmt hat.

Es soll angemerkt werden, dass Informationen über den Produktionsort Bestandteil der Produktzulassung sind. Wenn der Produktionsort gewechselt wird, muß die Zulassung auf den neuen Stand gebracht werden oder sie verliert ihre Gültigkeit.

OMS und los conceptos que aparecen en el certificado, documentación de OMS. El formato del certificado, informatización. Los certificados tienen que ser proporc con las anotaciones impresas en lugar que escritas a mano.

Si necesario, se agregarán hojas adicionales para proporcionar aclaraciones y comentarios.

Notas explicativas

- 1 Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quien solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.
- 2 Use, cuando posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no protegida.
- 3 La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
- 4 Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
- 5 Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
- 6 Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
- 7 Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aun no está aprobado.
- 8 Especificar si la persona responsable de la comercialización:
 - a. fabrica la forma farmacéutica final;
 - b. empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
 - c. no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.
- 9 Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.

- 10 Dieses bezieht sich auf das Dokument, wie ausgestellt von einigen nationalen Zulassungsbehörden, das die technischen Grundlagen zusammenfasst, auf denen die Zulassung basiert.
- 11 Dieses bezieht sich auf die Produktinformation, genehmigt durch die zuständige nationale Aufsichtsbehörde, wie z.B. eine "Zusammenfassung der Produkteigenschaften" (SPC).
- 12 Unter diesen Umständen wird vom Zulassungsinhaber die Erlaubnis zum Ausstellen des Zertifikats benötigt. Diese Erlaubnis muß der Behörde vom Antragsteller vorgelegt werden.
- 13 Bitte erläutern Sie Begründung des Antragstellers, warum keine Registrierung angefordert wurde:
 - (a) das Produkt wurde ausschließlich für die Behandlung von Erkrankungen - insbesondere Tropenkrankheiten - entwickelt, die im Ausfuhrland nicht endemisch sind;
 - (b) das Produkt wurde neu formuliert im Hinblick auf eine Verbesserung der Stabilität unter Tropenbedingungen;
 - (c) das Produkt wurde neu formuliert, um Hilfsstoffe, die im Einfuhrland nicht zum Gebrauch in pharmazeutischen Produkten zugelassen sind, zu entfernen;
 - (d) das Produkt wurde neu formuliert, um für einen Wirkstoff eine andere Dosierungsobergrenze zu erreichen;aus irgendwelchen anderen Gründen, bitte erläutern.
- 14 Nicht zutreffend bedeutet, dass die Herstellung in einem anderen als dem das Produktzertifikat ausstellenden Land stattfindet und die Inspektion im Auftrag des Herstellungslandes durchgeführt wird.
- 15 Die Anforderungen an Gute Praktiken bei der Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, auf die im Zertifikat Bezug genommen wird, sind im 32. Bericht des Expertenausschusses für Spezifikationen für pharmazeutische Zubereitungen (WHO-Fachschriftenreihe Nr. 823, 1992, Anlage 1¹⁾) enthalten. Speziell für biologische Produkte zutreffende Empfehlungen wurden durch den WHO Expertenausschuss für biologische Standardisierung (WHO-Fachschriftenreihe, Nr. 822, 1992, Anlage 1¹⁾) formuliert.
- 16 Dieser Abschnitt sollte vervollständigt werden, wenn der Zulassungsinhaber oder Antragsteller dem Status (b) oder (c), wie unter Nr. 8 oben beschrieben, entspricht. Dies ist besonders wichtig, wenn ausländische Vertragspartner in die Herstellung des Arzneimittels eingebunden sind. Unter diesen Umständen sollte der Antragsteller die zertifizierende Behörde entsprechend unterrichten, um die Vertragsparteien, die für die einzelnen Herstellungsstufen des Fertigarzneimittels verantwortlich sind und den Umfang und die Art der Kontrollen, die bei jeder dieser Parteien durchgeführt werden, zu ermitteln.
- 10 Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.
- 11 Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.
- 12 En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.
- 13 Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:
 - (a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades - sobre todo tropicales - que no son endémicas en el país exportador;
 - (b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;
 - (c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;
 - (d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;
 - (e) otra razón, por favor explicar.
- 14 No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.
- 15 Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
- 16 Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 8 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

PRODUCT	Chlorambucil 2mg film-coated tablet
Composition and Composition	

3.1.1 Description of the Drug Product

Chlorambucil film-coated tablets contain 2 mg of the active ingredient Chlorambucil Ph. Eur. Chlorambucil Tablets are brown, round, biconvex, film-coated tablets. One side is engraved "L" and the other side is engraved "GX EG3". They are supplied in a round, amber, Type III glass bottle which is sealed with an induction heat seal membrane and a child-resistant closure.

3.2.P.1.2 Composition of the Drug Product

The composition of the drug product tablet core is provided in Table 3.2.P.1.2 T-1 and of the film-coating in Table 3.2.P.1.2 T-2

Table 3.2.P.1.2 T-1 Composition of the Drug Product tablet core			
Name of Ingredients	Target Quantity (mg/tablet)	Function	Reference to Standards
Active Ingredient Chlorambucil ¹	2.10	Active	Ph.Eur.
Other Ingredients Lactose Anhydrous	67.65	Diluent	Ph.Eur.
Microcrystalline Cellulose	29.00	Diluent, Disintegrant	Ph.Eur.
Colloidal Anhydrous Silica	0.25	Glidant	Ph.Eur.
Stearic Acid	1.00	Lubricant	Ph.Eur.

Note:

1. The active ingredient includes a 5% overage

3.2.P.DRUG PRODUCT	Chlorambucil
3.2.P.1 Description and Composition	

Table 3.2.P.1.2 T-2 Composition of the Drug Product film-coating			
Name of Ingredients	Target Quantity (mg/tablet)	Function	Reference to Standards
Opadry® Brown YS-1-16655-A ¹	Approx 3 ²	Film-coating agent	In-house
Purified Water ³	qs	Suspending agent	Ph.Eur.
Ethanol 96% ³	qs	Suspending agent	Ph.Eur.

Notes:

1. Three milligrams Opadry® Brown YS-1-16655-A contains 1.80 mg Hypromellose (Ph. Eur.), 0.21 mg Titanium Dioxide (Ph. Eur.), 0.24 mg Macrogol/PEG 400 (Ph. Eur.), 0.60 mg Synthetic Yellow Iron Oxide and 0.16 mg Synthetic Red Iron Oxide.
2. Three milligrams target quantity of Opadry Brown is the approximate quantity applied to tablets.
3. A 50/50 v/v solution of Purified Water and Ethanol 96% is used to reconstitute the Opadry®, which is removed during processing and does not appear in final product.

Overages

The tablets include a 5% overage of drug substance, which is included in the formulation to account for impurities in the drug substance, to allow for an increase in total impurities during manufacture and to target a 100% strength of chlorambucil in the tablets at the time of release.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leukeran 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Chlorambucil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 67,65 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Braune, runde, mit einem Filmüberzug versehene, bikonvexe Tabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „GX EG 3“, auf der anderen Seite „L“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenströms Makroglobulinämie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Chlorambucil sollte nur von in der antineoplastischen Therapie erfahrenen Ärzten eingesetzt werden. Die nachfolgenden Dosierungsempfehlungen stellen nur allgemeine Richtwerte dar. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für weitergehende Informationen über die Behandlungsschemata sollte die entsprechende Literatur zu Rate gezogen werden.

Chlorambucil kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. Einzelheiten über die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten sollten der entsprechenden Literatur entnommen werden.

Dosierung

Chronisch lymphatische Leukämie

Als Monotherapie wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. Die anfängliche Dosierung beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht; sie wird ab dem 2. Behandlungskurs stufenweise um 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.

In Kombination mit Prednison beträgt die anfängliche Dosierung an Chlorambucil 5 mg/m² an den Tagen 1 bis 3, der Behandlungszyklus wird alle 14 Tage wiederholt. Ab dem 2. Behandlungskurs wird die Dosis stufenweise um 1,3 mg/m²/Tag bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer Wirkungen gesteigert.

Non-Hodgkin-Lymphome

...ion mit Prednison wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. Die Dosierung beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht; sie wird ab dem 2. Behandlungskursweise um 0,1 mg/kg Körpergewicht bis zum Wirkungseintritt oder zum Auftreten toxischer ...ingen gesteigert.

Waldenströms Makroglobulinämie:

Für diese Indikation stellt Chlorambucil eine Behandlungsmöglichkeit dar.

Als Monotherapie kann Chlorambucil kontinuierlich oder intermittierend gegeben werden. Bei kontinuierlicher Anwendung beträgt die tägliche Dosis 0,1 mg/kg Körpergewicht. Bei intermittierender Anwendung wird Chlorambucil in einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage gegeben. Der Behandlungszyklus wird alle 6 Wochen wiederholt. Die Therapiedauer beträgt in der Regel mehr als 6 Monate.

Eine Kombinationstherapie mit Chlorambucil und Prednison wird ebenfalls häufig angewendet (Dosierungen sind der Fachliteratur zu entnehmen).

BESONDERE PERSONENGRUPPEN

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Toxizität überwacht werden. Da Chlorambucil hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt wird, sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion eine Dosisreduktion erwogen werden. Da allerdings keine aussagekräftigen Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, kann keine spezielle Dosisempfehlung gegeben werden und Chlorambucil sollte nur nach sorgfältiger Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Nierenfunktion scheint keinen Effekt auf die Elimination von Chlorambucil zu haben; auf Basis der pharmakokinetischen Daten wird daher eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion für nicht erforderlich gehalten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Knochenmarkfunktion

Bei lymphatischer Infiltration des Knochenmarks oder bei hypoplastischem Knochenmark darf die tägliche Chlorambucil-Dosis nicht mehr als 0,1 mg/kg Körpergewicht betragen.

Ältere Personen

Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Menschen durchgeführt. Die Überwachung der Nieren- und Leberfunktion wird allerdings empfohlen. Im Falle einer Einschränkung ist Vorsicht geboten. Obwohl sich in der klinischen Erfahrung keine altersbedingten Unterschiede des Ansprechens gezeigt haben, sollte die Dosierung bei älteren Patienten sorgfältig eingestellt werden und die Behandlung normalerweise am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen nicht zerbrochen oder zerkaut werden. Durch eine Einnahme der Leukeran 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert. Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens eine Stunde vor dem Essen bzw. drei Stunden nach dem Essen einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt; sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll sowie der zugrunde liegenden Erkrankung. Die Therapie sollte bei Auftreten von toxischen Effekten, die der Weiterführung der Therapie entgegenstehen, abgebrochen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leukeran 2 mg Filmtabletten sollten nicht verabreicht werden an Patienten mit:

- schweren Knochenmarkschäden;
 - kurz vorangegangener Röntgenbestrahlung oder Behandlung mit Zytostatika.
- Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Patienten, die sich potenziell einer Knochenmarktransplantation unterziehen werden, sollten nicht längerfristig mit Chlorambucil behandelt werden.

Überwachung

Da Leukeran eine irreversible Knochenmarkschädigung hervorrufen kann, sollte das Blutbild der Patienten während der Behandlung engmaschig kontrolliert werden.

In therapeutischen Dosen unterdrückt Chlorambucil die Bildung von Lymphozyten und hat einen geringer ausgeprägten Effekt auf Neutrophile, Thrombozyten und Hämoglobin. Chlorambucil muss nicht bei den ersten Anzeichen einer Neutropenie abgesetzt werden. Man sollte jedoch bedenken, dass eine Reduzierung der Neutrophilen noch über 10 Tage nach Absetzen der Therapie fortschreiten kann.

Kinder und Jugendliche mit einem nephrotischen Syndrom, Patienten, denen eine Hochdosistherapie verordnet wurde, und Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte sollten nach Gabe von Chlorambucil sorgfältig überwacht werden, da ein erhöhtes Risiko von Krampfanfällen besteht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da keine aussagekräftigen klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, sollte Chlorambucil nur nach sorgfältiger Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine aussagekräftigen klinischen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorliegen, sollte Chlorambucil nur nach sorgfältiger Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko einer durch Chlorambucil bedingten Anämie oder Urämie.

Mutagenität und Karzinogenität

Über akute sekundäre Malignitäten (insbesondere Leukämien und myelodysplastisches Syndrom) wurde berichtet, vor allem nach Langzeitbehandlung mit Chlorambucil (siehe auch Abschnitt 4.8). Bei Patientinnen mit Ovarial-Karzinom wurde infolge der Behandlung mit Zytostatika, einschließlich Chlorambucil, eine signifikant erhöhte Inzidenz von akuten Leukämien beobachtet. Bei einem kleinen Teil der mit Chlorambucil behandelten Patientinnen mit Mamma-Karzinom, die Chlorambucil adjuvant als Langzeitbehandlung erhielten, wurde über akute myeloische Leukämien berichtet. Bei der Anwendung von Chlorambucil muss das Leukämie-Risiko gegen den zu erwartenden therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

wirkt in Tiermodellen erbgutschädigend, ferner wurden Chromosomenveränderungen bei mit Chlorambucil behandelt wurden, beobachtet. Männern, die mit Chlorambucil behandelt wird daher empfohlen, während der Behandlung mit Chlorambucil und bis zu 6 Monate danach zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch Therapie mit Chlorambucil über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Lactoseunverträglichkeit: Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Purin-Nukleosid-Analoga (z. B. Fludarabin, Pentostatin und Cladribin) verstärken die zytotoxische Wirkung von Chlorambucil *ex vivo*; die klinische Bedeutung dieses Befundes ist allerdings nicht bekannt.

Eine gleichzeitige Röntgenbestrahlung kann die Wirkung von Chlorambucil auf das Knochenmark verstärken.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen kann geschlossen werden, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenylbutazon-haltigen Arzneimitteln die Nebenwirkungen von Chlorambucil verstärkt werden. Daher wird eine verringerte Chlorambucil-Dosis empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Chlorambucil wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Chlorambucil sollte nicht während der Schwangerschaft, besonders nicht während des ersten Trimenons, angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Chlorambucil erhält (siehe Abschnitt 4.4). Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Chlorambucil kann die Ovarialfunktion unterdrücken und es wurde von Amenorrhoe in der Folge einer Chlorambucil-Therapie berichtet.

Als Folge der Behandlung mit Chlorambucil wurde das Auftreten von Azoospermie beobachtet, wobei eine Gesamtdosis von 400 mg Chlorambucil oder mehr notwendig zu sein scheint. Über eine Erholung der Spermienbildung unterschiedlichen Ausmaßes wurde bei Patienten mit Lymphomen, die zuvor mit Gesamtdosen von 410 bis 2600 mg Chlorambucil behandelt wurden, berichtet.

Teratogenität

Wie andere zytostatisch wirkende Arzneimittel ist auch Chlorambucil als teratogen an (Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zur Wirkung von Leukeran auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen liegen keine Daten vor.

4.8 Nebenwirkungen

Für Chlorambucil existiert nach heutigen Maßstäben keine klinische Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Dosierung oder Kombination mit anderen Therapeutika unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$) nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Akute sekundäre hämatologische Malignitäten (insbesondere Leukämien und myelodysplastisches Syndrom), insbesondere nach Langzeitbehandlung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie oder Knochenmarkdepression ¹
	Häufig	Anämie
	Sehr selten	Irreversibles Knochenmarksversagen
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit wie Urtikaria und angioneurotisches Ödem nach Beginn oder im weiteren Verlauf der Behandlung. (Siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Konvulsionen bei Kindern und Jugendlichen mit einem nephrotischen Syndrom
	Selten	Konvulsionen ² , partiell und/oder generalisiert; bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen, die normale therapeutische Tagesdosen von Chlorambucil oder eine Hochdosistherapie mit Chlorambucil erhalten
	Sehr selten	Nicht im Zusammenhang mit Konvulsionen stehende Bewegungsstörungen, einschließlich Tremor, Muskelzuckungen und Myoklonus. Periphere Neuropathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenfibrose ³ , interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Erkrankungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Ulzeration der Mundschleimhaut
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatotoxizität, Ikterus
Erkrankungen der Haut	Gelegentlich	Hautauschlag

Bindegewebes	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse ⁴ . (Siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)
Funktionen der Nieren Harnwege	Sehr selten	Angioödem Sterile Zystitis
Funktionen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Amenorrhoe, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Pyrexie

1. Wenngleich die Knochenmarkdepression häufig auftritt, ist sie gewöhnlich reversibel, wenn Chlorambucil frühzeitig genug abgesetzt wird.
2. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte können besonders empfindlich reagieren.
3. Eine schwere interstitielle Lungenfibrose wurde gelegentlich bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach Langzeitbehandlung beobachtet. Die Lungenfibrose kann sich nach dem Absetzen von Chlorambucil wieder zurückbilden.
4. Über das Fortschreiten von Hautausschlägen bis hin zu schweren Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei Überdosierung traten in erster Linie reversible Panzytopenien auf. Außerdem wurden neurologische Symptome wie Erregungszustände, Ataxien und wiederholte Grand-Mal-Anfälle beobachtet.

Behandlung

Da es kein Antidot für Chlorambucil gibt, sollte das Blutbild laufend kontrolliert werden. Entsprechende Allgemeinmaßnahmen (z. B. rechtzeitige Magenspülung, Infektionsprophylaxe) sollten durchgeführt und, falls notwendig, Bluttransfusionen verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens, antineoplastisches Agens, alkylierendes Agens, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA02.

Wirkmechanismus

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als bifunktionelles Antimetabolit wirkt. Zusätzlich zur Hemmung der DNA-Replikation induziert Chlorambucil die Apoptose durch Anreicherung von p53 im Zytosol und der anschließenden Aktivierung eines Apoptose-Aktivators (Bax). Damit wird die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen gehemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die zytotoxische Wirkung von Chlorambucil ist sowohl auf Chlorambucil als auch auf dessen Hauptmetabolit, Phenyllessigsäurelost (siehe Abschnitt 5.2) zurückzuführen.

Resistenzmechanismus

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat und es wurde berichtet, dass die Resistenzen gegenüber Stickstofflostten auf Folgendes zurückzuführen sind: Änderungen des Transportes dieser Substanzen und ihrer Metaboliten durch verschiedene Multidrug Resistance-Related Proteine, Änderungen in der Kinetik der durch diese Substanzen verursachten Verknüpfung der DNA Stränge (Cross-Links) und Änderungen in der Apoptose und veränderter DNA Reparaturaktivitäten. Chlorambucil ist kein Substrat des Multidrug Resistance-Related Protein 1 (MRP1 oder ABCC1), aber seine Glutathionkonjugate sind Substrate von MRP1 (ABCC1) und MRP2 (ABCC2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Chlorambucil wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt durch passive Diffusion resorbiert und ist innerhalb von 15-30 Minuten nach Verabreichung messbar. Die Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 70 % bis 100 % nach oraler Verabreichung von Chlorambucil als Einzeldosen von 10-200 mg. In einer Studie an 12 Patienten, denen ungefähr 0,2 mg/kg Chlorambucil oral verabreicht wurde, trat die mittlere, dosiskorrigierte maximale Plasmakonzentration (492 ± 160 ng/ml) zwischen 0,25 und 2 Stunden nach Verabreichung auf.

In Übereinstimmung mit der schnellen, vorhersagbaren Resorption von Chlorambucil konnte gezeigt werden, dass die inter-individuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Chlorambucil im Plasma nach oralen Dosen zwischen 15 und 70 mg (2-fache Intra-Patient-Variabilität und eine 2 bis 4-fache Inter-Patient-Variabilität in der AUC) relativ gering ist.

Die Resorption von Chlorambucil ist bei Gabe nach Einnahme von Nahrung verringert. In einer Studie an 10 Patienten erhöhte die Einnahme von Nahrung die mittlere Zeitdauer bis zum Erreichen von C_{max} um mehr als 100 %, reduzierte die maximale Plasmakonzentration um mehr als 50 % und reduzierte die mittlere AUC (0- ∞) um ungefähr 27 % (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Chlorambucil weist ein Verteilungsvolumen von ungefähr 0,14-0,24 l/kg auf. Chlorambucil geht kovalente Bindungen mit Plasmaproteinen ein, in erster Linie mit Albumin (98 %), und bindet kovalent an Erythrozyten.

Biotransformation

Chlorambucil wird extensiv in der Leber mittels Monodichloroethylierung und β -Oxidation unter Bildung von Phenyllessigsäurelost (PAAM) als dem Hauptmetaboliten verstoffwechselt, der im Tierversuch alkylierende Eigenschaften besitzt. Chlorambucil und PAAM zerfallen *in vivo* zu Monohydroxy- und Dihydroxy-Derivaten. Außerdem reagiert Chlorambucil mit Glutathion zu Mono- und Di-Glutathionkonjugaten des Chlorambucils.

Bei einigen Patienten wurde PAAM bereits 15 Minuten nach oraler Verabreichung von ungefähr 0,2 mg/kg Chlorambucil im Plasma gefunden, mittlere dosiskorrigierte Plasmakonzentrationen (C_{max}) von 306 ± 73 ng/ml traten nach 1 bis 3 Stunden auf.

Die Eliminationshalbwertszeit für Chlorambucil liegt zwischen 1,3-1,5 Stunden und 1,8 Stunden für PAAM. Der Grad der renalen Ausscheidung von unverändertem Chlorambucil oder PAAM ist sehr gering – weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird in Form von unverändertem Chlorambucil oder PAAM innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird hauptsächlich als Monohydroxy- und Dihydroxy-Derivate eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurde gezeigt, dass Chlorambucil die Spermatogenese schädigt und eine testikuläre Atrophie verursacht.

Teratogenität

Es wurde gezeigt, dass Chlorambucil nach oraler Einzelgabe von 4 bis 20 mg/kg Körpergewicht an Embryonen von Maus und Ratte Abnormalitäten in der Entwicklung wie Verkürzung und Krümmung des Schwanzes, Mikrozephalie und Exenzephalie, Abnormalitäten der Finger und Zehen einschließlich Ekto-, Brachy-, Syn-, und Polydaktylie und Abnormalitäten der langen Knochen wie Verkürzung, Fehlen ein oder mehrerer Glieder sowie völliges Fehlen der Knochenbildungsanlage verursacht. Ebenso wurde gezeigt, dass Chlorambucil nach intraperitonealer Einzelinjektion von 3 bis 6 mg/kg Körpergewicht bei den Nachkommen von Ratten renale Abnormalitäten verursacht.

Mutagenität und Kanzerogenität

Wie andere zytotoxisch wirkende Arzneimittel ist Chlorambucil in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Genotoxizität mutagen und kanzerogen bei Tieren und Menschen.

Pharmakokinetik im Gehirn und Plasma

Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Chlorambucil an Ratten wurden die höchsten Konzentrationen des radioaktiven Materials im Plasma, in der Leber und den Nieren gefunden. Nur geringe Konzentrationen wurden nach intravenöser Gabe von Chlorambucil in Gehirngewebe von Ratten gemessen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Stearinsäure

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 25 bzw. 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Leukeran 2 mg Filmtabletten sollten die Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika beachtet werden. Die Leukeran 2 mg Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Solange der Filmüberzug von Leukeran 2 mg Filmtabletten intakt ist, besteht kein Kontaminationsrisiko.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Es wird die Hochtemperaturverbrennung empfohlen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101971.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30. Dezember 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Die Übereinstimmung vorstehender Abschrift
mit der vorliegenden Urschrift wird beglaubigt

Günzburg, den 11. MAI 2020

Der Notar:



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Martin Wachter
3. in seiner Eigenschaft als
Notar in Günzburg
4. sie ist versehen mit dem Siegel des
Notars Martin Wachter in Günzburg
- Bestätigt
5. in Memmingen
6. am 13. Mai 2020
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Memmingen
8. unter Nr. 91a E – 315/2020
9. Siegel
10. Unterschrift



Konrad Beß

