

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leukeran 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klorambusiili 2 mg

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen tabletti sisältää myös 67,65 mg laktoosia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletti on ruskea, pyöreä ja kaksoiskupera. Sen toisella puolella on kaiverrus L ja toisella GX EG3.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Hodgkinin tauti, tietyt non-Hodgkinin lymfoomat, krooninen lymfosyyttinen leukemia, Waldenströmin makroglobulinemia.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Tarkkojen hoitokaavioiden osalta on syytä tutustua alan kirjallisuuteen.

Leukeran on aktiivinen sytotoksinen aine ja sitä on käytettävä vain sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta vastaavien aineiden käytöstä.

Annostus

#### *Hodgkinin tauti*

Tyypillinen annos on 0,2 mg/kg/vrk 4 - 8 viikon ajan, kun Leukerania käytetään ainoana lääkkeenä palliatiivisena hoitona pitkälle edenneessä taudissa. Leukerania käytetään usein osana kombinaatioterapiaa useissa eri hoitomalleissa. Leukerania on käytetty vaihtoehtona tyypisinappikaasulle, toksisiteetin vähentyessä vastaavin terapeuttisin tuloksin.

#### *Non-Hodgkinin lymfooma*

Kun Leukerania käytetään ainoana lääkkeenä, yleinen annos on alussa 0,1 - 0,2 mg/kg/vrk 4 - 8 viikon ajan; ylläpitoterapia jatkuu joko pienemmällä annoksella tai jaksoittaisina hoitoina. Leukeranista on hyötyä pitkälle edenneen diffuusin lymfosyyttisen lymfooman hoidossa sekä potilaille, jotka ovat saaneet relapsin sädehoidon jälkeen.

Pitkälle edenneen non-Hodgkinin lymfosyyttisen lymfooman hoito klorambusiili-monoterapialla ja kombinaatiohoidolla eivät poikenneet vasteen suhteen merkittävästi.

#### *Krooninen lymfosyyttinen leukemia*

Leukeran-hoito aloitetaan yleensä, kun potilaalla on jo oireita tai kun perifeerisen verenkuvan mukaan on merkkejä luuytimen toiminnan heikkenemisestä (mutta ei lakkaamisesta). Alussa Leukeran-annos on 0,15 mg/kg/vrk, kunnes leukosyyttimäärä on laskenut alle 10.000/mikrol. Hoito voidaan aloittaa uudestaan neljä viikkoa ensimmäisen hoitjakson päätyttyä annoksella 0,1 mg/kg/vrk. Osalla potilaista yleensä noin kahden vuoden hoidon jälkeen veren leukosyyttimäärä laskee normaalille tasolle, laajentuneet perna ja imusolmukkeet eivät enää ole palpoitavissa, ja lymfosyyttien osuus luuytimessä laskee alle 20 prosenttiin.

Potilaita, joiden luuydin on lakannut toimimasta, tulee ensin hoitaa prednisolonilla ja saavuttaa merkkejä luuytimen toipumisesta ennen kuin Leukeran-hoito voidaan aloittaa. Terapeuttisessa vasteessa ja haittavaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä, kun jaksottaista korkea-annoksista Leukeran-hoitoa verrattiin päivittäiseen hoitoon.

#### *Waldenströmin makroglobulinemia*

Leukeran on yksi tämän käyttöaiheen hoidoista. Alkuannokseksi suositellaan 6 - 12 mg/vrk, kunnes ilmenee leukopeniaa. Tämän jälkeen annos on 2 - 8 mg/vrk koko potilaan eliniän.

#### *ERITYISPOPULAATIOT*

##### *Pediatriset potilaat*

Leukerania voidaan antaa pediatrisille potilaille Hodgkinin taudin ja non-Hodgkinin lymfoomien hoitoon. Annosmallit ovat samat kuin aikuisille.

##### *Vanhukset*

Vanhuksia koskevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta munuaisten ja maksan toimintaa voi olla syytä seurata. Jos havaitaan toiminnanvajausta, on syytä noudattaa varovaisuutta annostuksessa. Vaikka kliininen kokemus ei ole tuonut esiin ikään liittyviä eroja vasteessa, lääkannostus on yleensä titrattava huolellisesti vanhemmilla potilailla ja hoito yleensä aloittaa annostuksen alarajalta.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen sovittamista ei pidetä tarpeellisena munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Tieteellisistä julkaisuista ei löydetty tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta klorambusiilin farmakokinetiikkaan. Munuaiset eivät kuitenkaan ole merkittävä poistumisreitti, koska < 1 % klorambusiilista erittyy virtsaan muuttumattomana ja koska sen on osoitettu poistuvan elimistöstä munuaisten toiminnasta riippumatta. Lisäksi kahdella klorambusiilihoitoa saavalla dialyysipotilaalla annosta ei tarvinnut muuttaa.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkasti toksisuuden merkkien ja oireiden varalta. Koska klorambusiili metaboloituu ensisijassa maksassa, vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee harkita annoksen pienentämistä. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa tarkka annostussuositus.

##### *Antotapa*

Leukeran annetaan suun kautta, ja se otetaan päivittäin tyhjään vatsaan (vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kolmen tunnin kuluttua ruokailusta).

#### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa johtaa infekioon potilaissa, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden käyttöä ei siksi suositella.

Potilaita, jotka mahdollisesti saavat autologisen kantasolusiirron, ei pidä hoitaa Leukeranilla pitkäaikaisesti.

##### Seuranta

Potilaiden verenkuvaa on seurattava tarkoin, koska Leukeran voi saada aikaan palautumattoman luuytimen suppression. Kun käytetään terapeutisia annoksia, Leukeran vähentää lymfosyyttejä, mutta sen vaikutus neutrofiili-, punasolu- ja hemoglobiinipitoisuuksiin on pienempi. Leukeran-hoitoa ei tarvitse lopettaa heti, kun ilmaantuu ensimmäisiä merkkejä neutrofiilien vähenemisestä, mutta on muistettava, että väheneminen voi jatkua yli kymmenenkin päivää hoidon lopettamisesta.

Leukerania ei tule antaa potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet muita sytostaatteja tai sädehoitoa. Päivittäinen annos ei saa olla yli 0,1 mg/kg, kun esiintyy luuytimen lymfosyyttistä infiltraatiota tai luuydin on hypoplastinen.

Pediatria potilaita, joilla on nefrootinen syndrooma, joille annetaan korkea-annoksista jaksottaista hoitoa ja joilla on ollut aikaisemmin kohtauksia, on seurattava tarkoin Leukeran-hoidon aikana, koska heillä voi olla muita suurempi vaara saada kouristuksia.

##### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Leukeranin on osoitettu aiheuttavan ihmiselle kromatidi- tai kromosomivaurioita. Erityisesti pitkäaikaishoidossa on raportoitu akuutteja, sekundäärisiä pahanlaatuisia hematologisia muutoksia, erityisesti leukemiaa ja myelodysplastista syndroomaa (katso kohta 4.8).

Verrattaessa alkyloivia aineita (mm. Leukeran) saaneita munasarjasyöpäpotilaita alkyloivia aineita saamattomiin potilaisiin, havaittiin, että alkyloivien aineiden käyttö lisäsi akuutin leukemian esiintymistä merkittävästi.

Akuuttia myeloista leukemiaa on raportoitu pienellä osalla potilaita, jotka ovat saaneet Leukerania rintasyövän pitkäaikaisena tukihoidona.

Leukemiariskiä on verrattava lääkkeen mahdolliseen terapeutiseen hyötyyn, kun harkitaan Leukeran hoitoa.

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuute tai glukooosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden antoa ei suositella potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Puriinukleosidien analogit (kuten fludarabiini, pentostatiini ja kladribiini) lisäsivät klorambusiilin sytotoksisuutta *ex vivo*; tämän löydöksen kliinistä merkittävyyttä ei kuitenkaan tiedetä.

#### 4.6. He delmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Leukeranin käyttöä tulee välttää raskauden aikana ja erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana. Yksittäisissä tapauksissa sikiölle kohdistuvaa vaaraa on verrattava äidille mahdollisesti koituvaan hyötyyn.

Riittävästä raskaudenkehäisystä on huolehdittava, jos jompi kumpi partnereista saa Leukerania.

## Imetys

Leukerania saavien äitien ei pidä imettää.

## Hedelmällisyys

Leukeran voi suppressoida munasarjojen toimintaa ja amenorreaa on raportoitu Leukeran-hoidon jälkeen. Atsoospermiaa on havaittu Leukeran-hoidon seurauksena, vaikka arvioidaan, että kokonaisannoksen on tällöin oltava vähintään 400 mg. Spermatogeneesin eriaasteista korjaantumista on raportoitu lymfoomapotilailla, jotka ovat saaneet Leukerania 410 - 2600 mg.

## Teratogeenisuus

Leukeran, kuten muutkin sytostaatit, on potentiaalisesti teratogeeninen (katso kohta 5.3).

### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tietoja Leukeranin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole saatavilla.

### **4.8. Haittavaikutukset**

Leukeranille ei ole uudenaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voisi käyttää haittavaikutusten frekvenssien arvioinnissa. Haittavaikutusten insidenssi voi vaihdella annoksesta sekä samanaikaisesti annetuista terapeuttisesti vaikuttavista aineista riippuen.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$

Harvinainen  $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinluokitus		Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Akutteja toissijaisia hematologisia maligniteettejä, erityisesti leukemiaa ja myelodysplastinen syndroomaa, on raportoitu erityisesti pitkäkestoisessa hoidossa.
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia, neutropenia, trombositopenia, pansytopenia tai luuydinsuppressio <sup>1</sup> .
	Yleinen	Anemia.
	Hyvin harvinainen	Palautumaton luuytimen toimintahäiriö.
Immuunijärjestelmä		
	Harvinainen	Yliherkkyys, kuten urtikaria ja angioneuroottinen ödeema, hoidon aloituksen yhteydessä tai sen jatkuessa. (Katso Iho ja ihonalainen kudus).
Hermosto	Yleinen	Kouristukset pediatriisilla potilailla, joilla on nefroottinen syndrooma.
	Harvinainen	Kouristukset <sup>2</sup> , osittainen ja/tai yleinen pediatriisessa populaatiossa ja aikuisilla, jotka saavat klorambusiilia

		päivittäisinä, terapeuttisina annoksina tai hoidon ajoittaisella suurella annostuksella.
	Hyvin harvinainen	Liikeongelmat, kuten tärinä, lihasten nykiminen ja myoklonus ilman liittyviä kouristuksia. Perifeeraalinen neuropatia.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Keuhkofibroosi <sup>3</sup> , keuhkokuume.
Ruuansulatuselimistö	Yleinen	Ruuansulatuselimistön ongelmat kuten pahoinvointi, oksentaminen, ripuli ja suun haavaumat.
Maksa ja sappi	Harvinainen	Hepatotoksisuus, keltatauti.
Ihon ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma.
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>4</sup> . (Katso immuunijärjestelmä).
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Steriili kystiitti.
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Amenorrea, azoospermia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Pyreksia.

1. Luuytimen toiminnan heikentyminen on tavallista, mutta se on yleensä palautuvaa, jos Leukeran-hoito keskeytetään riittävän aikaisessa vaiheessa.
2. Potilaat, joilla on esiintynyt kouristuskohtauksia aikaisemmin, voivat olla erityisen alttiita.
3. Vakavaa keuhkofibroosia on raportoitu joillakin potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia, ja jotka saavat pitkäkestoista klorambusiilihoitoa. Tämä voi olla peruutettavissa keskeyttämällä klorambusiilihoitoa.
4. Ihottuman on raportoitu etenevän vakaviksi sairauksiksi, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9. Yliannostus**

### Oireet ja merkit

Tahattoman yliannostuksen tärkein seuraamus on ollut ohimenevä pansytopenia. On raportoitu myös neurologista toksisuutta, joka on vaihdellut kiihtyneestä käytöksestä ja ataksiasta aina useampiin suuriin epileptisiin kohtauksiin.

### Hoito

Koska Leukeranille ei ole vasta-ainetta, verenkuvaa on seurattava tarkoin ja tarvittaessa on annettava normaaleja tukitoimia, mm verensiirtoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomodulaariset aineet, antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, tyypisinappikaasun analogit, ATC-koodi: L01AA02

#### Vaikutusmekanismi

Klorambusiili on aromaattinen, typeä sisältävä sinappikaasujohdannainen, joka toimii kaksitehoisena alkyloivana aineena. Klorambusiili häiritsee DNA:n replikaatiota, minkä lisäksi se indusoi ohjelmoitunutta solukuolemaa akkumuloidulla sytosolista p53:a ja aktivoimalla sen jälkeen apoptoosin promoottin (Bax).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Klorambusiilin sytotoksinen vaikutus johtuu sekä klorambusiilista että sen tärkeimmästä metaboliitista, fenylyletikkasinappihaposta (ks. Kohta 5.2).

#### Resistenssimekanismi

Klorambusiili on aromaattinen tyypisinappikaasujohdannainen, ja resistenssin tyypisinappikaasuille on raportoitu olevan sekundäärinen: muutoksille näiden aineiden ja niiden metaboliittien kuljetuksessa eri multiresistenttien proteiinien välityksellä, muutoksille näiden aineiden muodostamien DNA ketjun risteämisten kinetiikassa sekä muutoksille ohjelmoidussa solukuolemassa ja muuttuneessa DNA korjaustoiminnassa. Klorambusiili ei ole multiresistentin proteiinin 1 (MRP1 tai ABCC1) substraatti, mutta sen glutationikonjugaatit ovat MRP1:n (ABCC1) ja MRP2:n (ABCC2) substraatteja.

### 5.2. Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Klorambusiili imeytyy hyvin passiivisessa diffuusiossa maha-suolikanavasta ja on mitattavissa 15–30 minuutin kuluessa annosta. Suun kautta otetun klorambusiilin hyötyosuus on noin 70–100 % yksittäisten 10–200 mg annosten annon jälkeen. 12 potilaalle suoritetussa tutkimuksessa, jossa annettiin suun kautta noin 0,2 mg/kg klorambusiilia, keskimääräinen annossovitettu enimmäispitoisuus plasmassa ( $492 \pm 160$  nanogrammaa/ml) ilmeni 0,25 2 tunnin kuluttua annosta.

Klorambusiilin plasman farmakokinetiikan vaihtelevuuden henkilöiden välillä on osoitettu olevan suhteellisen pientä suun kautta otettujen 15–70 mg annosten jälkeen (2-kertainen potilaskohtainen vaihtelevuus ja 2–4-kertainen potilaiden välinen vaihtelevuus AUC arvossa), mikä on yhdenmukaista klorambusiilin nopean ja ennakoitavan imeytymisen kanssa.

Klorambusiilin imeytyminen hidastuu ruoan kanssa otettuna. 10 potilaalla tehdyssä tutkimuksessa ruoan nauttiminen lisäsi C<sub>max</sub> arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa yli 100 %:lla, vähensi plasman huippupitoisuutta yli 50 %:lla ja vähensi keskimääräistä AUC arvoa (0–∞) noin 27 %:lla (ks. Kohta 4.2).

#### Jakautuminen

Klorambusiilin jakautumistilavuus on noin 0,14–0,24 l/kg. Klorambusiili sitoutuu kovalenttisesti plasman proteiineihin, ensisijassa albumiiniin (98 %), ja sitoutuu kovalenttisesti punasoluihin.

#### Biotransformaatio

Klorambusiili metaboloituu laajalti maksassa monodikloorietylaatioissa ja β-oksidaatioissa, ja sen

muodostama tärkein metaboliitti on fenyylitikkasinappihappo (PAAM), jolla on alkyloiva vaikutus eläimissä. Klorambusiili ja PAAM hajoavat *in vivo* muodostaen monohydroksisia ja dihydroksisia johdannaisia. Lisäksi klorambusiili reagoi glutationin kanssa ja muodostaa siten klorambusiilin mono- ja diglutationylikonjugaatteja.

Suun kautta annetun 0,2 mg/kg klorambusiilin annon jälkeen PAAM havaittiin joidenkin potilaiden plasmassa jo 15 minuutin kuluttua, ja keskimääräinen annossovitettu plasman pitoisuus (C<sub>max</sub>) 306 ± 73 nanogrammaa/ml ilmeni 1–3 tunnin kuluessa.

### Eliminaatio

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika klorambusiinilla vaihtelee välillä 1,3–1,5 tuntia ja on PAAM:lla noin 1,8 tuntia. Muuttumaton klorambusiili tai PAAM erittyy munuaisten kautta hyvin vähäisessä määrässä; alle 1 % kummankin aineen annetusta annoksesta erittyi virtsaan 24 tunnin kuluessa, ja annoksen loppuosa eliminoitui pääasiassa monohydroksisina ja dihydroksisina johdannaisina.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Kuten muutkin sytotoksiset aineet, klorambusiili on mutageeninen *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuuskokeissa ja karsinogeeninen eläimille ja ihmisille.

### Lisääntymistoksisuus

Rotilla klorambusiilin on osoitettu heikentävän spermatogeneesiä ja aiheuttavan kivesten surkastumista.

### Teratogeenisuus

Yhden 4 – 20 mg/kg –annoksen klorambusiilia on osoitettu aiheuttavan rotilla ja hiirillä sikiövaurioita, joita ovat mm. lyhyt tai kippura häntä, mikrokefalia ja eksenkefalia, sormien tai varpaiden poikkeamat: lyhytsormisuus/-varpaisuus, sormien/varpaiden yhteenkasvamiset, monisormisuus/-varpaisuus, sormien/varpaiden virhesjainnit ja poikkeamat pitkissä luissa, kuten lyhyt pituuskasvu, yhden tai useamman osan puuttuminen, luutumiskohtien puuttuminen kokonaan. Klorambusiilin on myös osoitettu aikaansaavan rottien jälkeläisissä munuaismuutoksia yhden vatsaonteloon injisoidun 3 – 6 mg/kg annoksen jälkeen.

### Aivojen ja plasman farmakokinetiikka

Kun rotille annettiin suun kautta <sup>14</sup>C-merkittyä klorambusiilia, suurimmat radioaktiivisen merkityn materiaalin pitoisuudet löydettiin plasmasta, maksasta ja munuaisista. Vain pieniä pitoisuuksia mitattiin aivokudoksessa rotilla, joille oli annettu klorambusiilia laskimoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa, vedetön laktoosi, kolloidinen vedetön piidioksidi, steariinihappo.

#### Tabletin kalvopäällyys

Hypromelloosi, titaanidioksidi, synteettinen keltainen rautaoksidi, synteettinen punainen rautaoksidi,

makrogoli.

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4. Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tabletti on ruskea, kalvopäällysteinen, pyöreä ja kaksoiskupera. Sen toisella puolella on kaiverrus L ja toisella GX EG3.

Ruskea lasipullo, jossa turvakorkki. 25 tablettia.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Leukeran-tablettien käsittelyssä tulee noudattaa sytostaattien käsittelystä annettuja työturvallisuusym. määräyksiä.

Jos tabletin pintaa ei ole rikottu, tablettien käsittely ei aiheuta vaaraa. Leukeran-tabletteja ei tule jakaa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

846

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27 tammikuu 1965

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 helmikuu 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.11.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leukeran 2 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klorambucil 2 mg

#### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller även 67,65 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Bruna, runda, bikonvexa tabletter, präglade med "L" på ena sidan och "GX EG3" på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

Hodgkins sjukdom, vissa typer av non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi, Waldenströms makroglobulinemi.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

Relevant litteratur ska konsulteras för fullständig information om de behandlingsprogram som används.

Leukeran är ett aktivt cytotoxiskt ämne och ska användas endast under övervakning av läkare med erfarenhet av användning av motsvarande substanser.

#### Dosering

##### *Hodgkins sjukdom*

Vid användning av Leukeran som enda läkemedel vid palliativ behandling av framskriden sjukdom är den vanliga dosen 0,2 mg/kg/dag under 4–8 veckor. Leukeran används ofta i kombinationsbehandling och olika behandlingsregimer har använts. Leukeran har använts som ett alternativ till kvävesenapsgas med en minskad toxicitet men liknande behandlingsresultat.

##### *Non-Hodgkins lymfom*

Vid användning av Leukeran som enda behandling är den vanliga dosen initialt 0,1–0,2 mg/kg/dag under 4–8 veckor. Underhållsbehandling ges sedan antingen som en reducerad dos eller som behandlingskurer. Leukeran är lämpligt vid behandling av patienter med avancerat, diffust, lymfocytärt lymfom och för de som har fått återfall efter strålbehandling.

Det finns ingen signifikant skillnad i behandlingssvaret mellan klorambucil som enda läkemedel jämfört med kombinationsbehandling hos patienter med avancerat non-Hodgkins lymfocytärt lymfom.

### *Kronisk lymfatisk leukemi*

Behandling med Leukeran inleds vanligen efter att patienten har utvecklat symtom eller när det finns tydliga tecken i den perifera blodbilden på försämrad benmärgsfunktion (men inte benmärgssvikt). Den initiala dosen Leukeran är 0,15 mg/kg/dag till dess att det totala leukocyttallet har fallit under 10 000 per mikroliter. Behandlingen kan återupptas med en dosering på 0,1 mg/kg/dag fyra veckor efter att den första kuren avslutats. I en andel patienter, vanligen efter ungefär två års behandling, har antalet vita blodkroppar minskat till det normala, förstörad mjälte och lymfnoder är inte längre palperbara och andelen lymfocyter i benmärgen har minskat till mindre än 20 %. Patienter med benmärgssvikt ska först behandlas med prednisolon och tecken på återhämtning av benmärgen ska finnas innan man påbörjar behandling med Leukeran. Intermittent högdosbehandling har jämförts med daglig behandling med Leukeran men ingen signifikant skillnad i behandlingsrespons eller biverkningar kunde ses mellan de två behandlingsgrupperna.

### *Waldenströms makroglobulinemi*

Leukeran är ett behandlingsalternativ för denna indikation. Den rekommenderade initiala dosen är 6–12 mg/dag tills det uppstår leukopeni. Därefter är dosen 2–8 mg/dag som livslång behandling.

### *SÄRSKILDA POPULATIONER*

#### *Pediatrisk population*

Leukeran kan användas till behandling av Hodgkins sjukdom och non-Hodgkins lymfom hos den pediatrika populationen. Dosregimen är densamma som för vuxna.

#### *Äldre*

Inga specifika studier har utförts hos äldre personer. Det kan dock vara tillrådligt att monitorera njur- och leverfunktion. Vid fall av nedsatt funktion bör försiktighet iaktas vid dosering. Även om klinisk erfarenhet inte har visat på några åldersrelaterade skillnader i respons, bör läkemedelsdoseringen hos äldre patienter generellt titreras noggrant och behandlingen brukar påbörjas med låga doser.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering anses inte vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

I vetenskapliga publikationer har inte hittats studier angående hur nedsatt njurfunktion påverkar farmakokinetiken för klorambucil. Njurarna är dock ingen betydande elimineringsväg eftersom < 1 % av klorambucil utsöndras oförändrat i urinen och eftersom eliminering har påvisats vara oberoende av njurfunktionen. Hos två dialyspatienter som fick behandling med klorambucil behövdes ingen dosjustering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noga för tecken och symtom på toxicitet. Eftersom klorambucil metaboliseras huvudsakligen i levern ska dosminskning övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Det finns dock inte tillräckliga data för patienter med leverfunktionsnedsättning för att det ska gå att lämna specifika dosrekommendationer.

#### *Administreringssätt*

Oral användning. Leukeran ska tas varje dag på tom mage (minst en timme före måltid eller tidigast tre timmar efter måltid).

### 4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4. Varningar och försiktighet

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande attenuerade vaccin rekommenderas därför inte.

Patienter som potentiellt kommer att genomgå autolog stamcellstransplantation bör inte få långtidsbehandling Leukeran.

#### Uppföljning

Eftersom Leukeran kan ge irreversibel benmärgshämning ska blodstatus kontrolleras noggrant hos patienter under behandling. Vid terapeutiska doser hämmar Leukeran lymfocyterna men har mindre effekt på neutrofil-, trombocyt- och hemoglobinnivåer. Det är inte nödvändigt att avbryta Leukeran-behandlingen vid första tecken på minskning av neutrofiler, men det måste beaktas att minskningen kan fortgå i 10 dagar eller mer efter sista dosen.

Leukeran får inte ges till patienter som nyligen fått andra cytostatika eller strålbehandling.

Vid lymfocytär infiltration av benmärgen eller vid benmärgshypoplasi får den dagliga dosen inte överskrida 0,1 mg/kg.

Den pediatrika populationen med nefrotiskt syndrom, patienter som erhåller intermittent högdosbehandling samt patienter med anamnes på krampanfall ska övervakas noga under behandling med Leukeran då dessa patienter löper högre risk än andra att utveckla kramper.

#### Mutagenicitet och karcinogenicitet

Det har visats att Leukeran orsakar kromatid- och kromosomskador hos människa. Akuta sekundära hematologiska maligniteter, framför allt leukemi och myelodysplastiskt syndrom, har rapporterats, särskilt efter långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

En jämförelse mellan patienter med äggstockscancer som behandlades med alkylterande medel och sådana som inte fick sådana medel visade att alkylterande medel (inkluderande Leukeran) gav en signifikant ökning av incidensen av akut leukemi.

Akut myeloisk leukemi har rapporterats hos vissa patienter som fått Leukeran som långvarig stödbehandling vid bröstcancer.

Risken för leukemi måste vägas mot de eventuella terapeutiska fördelarna när behandling med Leukeran övervägs.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### 4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vaccinering av personer med nedsatt immunförsvar med levande, attenuerade vaccin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Purinnukleosidanaloger (som fludarabin, pentostatin och kladribin) ökade klorambucils cytotoxicitet *ex vivo*; den kliniska betydelsen av detta rön är emellertid okänd.

### 4.6. Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Användning av Leukeran bör i mån av möjlighet undvikas under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall måste man ta hänsyn till den potentiella faran för fostret och väga den

mot den förväntade nyttan för modern.

Adekvat preventivmedel ska användas då någon av parterna behandlas med Leukeran.

### Amning

Leukeran ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Leukeran kan orsaka hämning av ovariefunktionen och amenorré har rapporterats efter behandling med Leukeran. Azoospermi har observerats som följd av behandling med Leukeran, men det uppskattas att totaldosen då ska vara minst 400 mg.

Varierande grad av återhämtning av spermatogenes har rapporterats hos patienter med lymfom efter behandling med Leukeran i doser om 410 till 2600 mg.

### Teratogenicitet

Liksom andra cytotoxiska medel är Leukeran potentiellt teratogent (se avsnitt 5.3).

## **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Det finns ingen tillgänglig information om Leukerans effekter på körförmåga och användning av maskiner.

## **4.8. Biverkningar**

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas som stöd för bestämning av frekvensen för biverkningar. Frekvensen av biverkningar varierar med dosen och om denna produkt ges tillsammans med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser:

Mycket vanliga:  $\geq 1/10$

Vanliga:  $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga:  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta:  $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem		Biverkningar
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Akuta, sekundära, hematologiska maligniteter, särskilt leukemi och myelodysplastiskt syndrom, har rapporterats särskilt efter långtidsbehandling.
	Mycket vanliga	Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni, benmärgssuppression <sup>1</sup> .
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi.
	Mycket sällsynta	Irreversibel benmärgssvikt.
Immunsystemet		
	Sällsynta	Överkänslighet såsom urtikaria och angioneurotiskt ödem vid initiering av behandling eller vid fortsatt behandling. (Se Hud och subkutan vävnad).

Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Konvulsioner hos pediatrika patienter med nefrotiskt syndrom.
	Sällsynta	Konvulsioner <sup>2</sup> , partiell och/eller generaliserad hos den pediatrika populationen och hos vuxna som får dagliga behandlingsdoser eller intermittent högdosbehandling med klorambucil.
	Mycket sällsynta	Motoriska funktionsstörningar inklusive tremor, muskelryckningar och myoklonus i frånvaro av konvulsioner. Perifer neuropati.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Lungfibros <sup>3</sup> , lunginflammation.
Magtarmkanalen	Vanliga	Mag-/tarmsjukdomar såsom illamående, kräkningar, diarré och munsår.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatotoxicitet, gulsot.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag.
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys <sup>4</sup> . (Se Immunsystemet).
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril cystit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Amenorré, azoospermi.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Feber.

1. Även om benmärgssuppression förekommer ofta är den vanligen reversibel om Leukeran sätts ut tillräckligt tidigt.
2. Patienter med anamnes på krampanfall löper högre risk att utveckla krampanfall.
3. Allvarlig lungfibros har rapporterats hos vissa patienter med kronisk lymfatisk leukemi som står på långtidsbehandling med klorambucil. Lungfibros kan vara reversibel vid utsättande av behandlingen.
4. Hudutslag har rapporterats fortskrida till allvarliga sjukdomar, inklusive Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9. Överdoser

### Symtom och tecken

Reversibel pancytopeni är det viktigaste tecknet på oavsiktlig överdosering. Neurologisk toxicitet varierande från agitation och ataxi till multipla generaliserade krampanfall har inträffat.

## Behandling

Eftersom det inte finns någon känd antidot för Leukeranska blodbilden följas noggrant och allmänt understödande åtgärder bör vidtas, inklusive blodtransfusion vid behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska och immunomodulerande medel, antineoplastiska medel, alkylterande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA02

#### Verkningsmekanism

Klorambucil är ett aromatiskt derivat av kvävesenapsgas som fungerar som en bifunktionell alkylterare. Utöver att störa DNA-replikationen inducerar klorambucil cellulär apoptos via ackumulering av cytosoliskt p53 och efterföljande aktivering av ett pro-apoptotisk protein (Bax).

#### Farmakodynamisk effekt

Klorambucils cytotoxiska effekt beror på både klorambucil och dess huvudmetabolit bis-2-kloretyl-2(4-aminofenyl)-ättiksyra [phenylacetic acid mustard (PAAM)] (se avsnitt 5.2).

#### Resistensmekanism

Klorambucil är ett aromatiskt derivat av kvävesenapsgas och resistens mot kvävesenapsgas har rapporterats vara sekundär till: förändringar i transporten av dessa substanser och deras metaboliter via olika multiresistenta proteiner, förändringar i kinetiken för de DNA-tvårbindingar som bildas av dessa substanser och förändringar i apoptos och förändrad DNA-reparation. Klorambucil är inte ett substrat för multiresistent protein 1 (MRP1 eller ABCC1) men dess glutationkonjugat är substrat för MRP1 (ABCC1) och MRP2 (ABCC2).

### **5.2. Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Klorambucil absorberas väl genom passiv diffusion från magtarmkanalen och är mätbart inom 15–30 minuter efter administrering. Biotillgängligheten för klorambucil efter oral administrering är cirka 70–100 % efter administrering av enkeldoser på 10–200 mg. I en studie där 12 patienter fick klorambucil oralt i doser på cirka 0,2 mg/kg uppnåddes maximal plasmakoncentration ( $492 \pm 160$  nanogram/ml), justerad mot genomsnittsdosen, inom 0,25–2 timmar efter administrering.

I överensstämmelse med den snabba, förutsägbara absorptionen av klorambucil, har klorambucils farmakokinetik uppvisat en relativt liten interindividuell variabilitet efter orala doser på 15–70 mg (2-faldig intraindividuell variabilitet och 2–4-faldig interindividuell variabilitet i AUC).

Absorptionen av klorambucil blir långsammare när det tas med föda. I en studie på 10 patienter ökade födointagen mediantiden till  $C_{max}$  med över 100 %, minskade den maximala plasmakoncentrationen med över 50 % och minskade genomsnittligt AUC ( $0-\infty$ ) med cirka 27 % (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

Klorambucil har en distributionsvolym på cirka 0,14–0,24 l/kg. Klorambucil binder kovalent både till plasmaproteiner, främst albumin (98 %), och röda blodkroppar.

## Metabolism

Klorambucil metaboliseras i hög grad i levern genom monodikloretylering och  $\beta$ -oxidation, och bildar huvudmetaboliten bis-2-kloretyl-2(4-aminofenyl)-ättiksyra (phenylacetic acid mustard, förkortat PAAM) som har alkyliserande aktivitet hos djur. Klorambucil och PAAM bryts ned *in vivo* till monohydroxi- och dihydroxiderivat. Därutöver reagerar klorambucil med glutation och bildar mono- och diglutationylkonjugat av klorambucil.

Efter oral administrering av cirka 0,2 mg/kg klorambucil påvisades PAAM i plasma hos vissa patienter så tidigt som efter 15 minuter och en maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på  $306 \pm 73$  nanogram/ml, justerad mot genomsnittsdosen, uppnåddes inom 1–3 timmar.

## Eliminering

Halveringstiden i terminalfasen är 1,3–1,5 timmar för klorambucil och cirka 1,8 timmar för PAAM. Den renala utsöndringen av oförändrat klorambucil eller PAAM är mycket liten; mindre än 1 % av den administrerade dosen utsöndras i form av var och en av dessa i urinen inom 24 timmar, och resterande dos elimineras huvudsakligen som monohydroxi- och dihydroxiderivat.

## **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Mutagenitet och karcinogenitet

Liksom andra cytotoxiska substanser är klorambucil mutagent i genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* och cancerframkallande hos djur och människa.

### Reproduktionstoxikologi

Klorambucil ger nedsatt spermatogenes och testikelatrofi hos råtta.

### Teratogenicitet

Data från studier på mus och råtta visar att klorambucil framkallar fosterskador, t ex kort eller knölig svans, mikroencefali och exencefali, digitala missbildningar (ectro-, brachy-, syn- och polydactyli) och förändringar i de långa rörbenen (minskad längd, avsaknad av en eller flera benkomponenter eller total avsaknad av bennybildning) efter oral administrering av 4–20 mg/kg. Hos råtta har klorambucil också visats framkalla njuravvikelser hos avkomman efter en enstaka intraperitoneal injektion på 3–6 mg/kg.

### Farmakokinetik i hjärna och plasma

Efter oral administrering av  $^{14}C$ -märkt klorambucil hos råttor, återfanns de högsta koncentrationerna av radioaktivt märkt material i plasman, levern och njurarna. Endast låga koncentrationer uppmättes i råttors hjärnvävnad efter intravenös administrering av klorambucil.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Hjälpmännen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa, vattenfri laktos, kolloidal vattenfri kiseldioxid, stearinsyra.

#### Tablettens filmdragering

Hypromellos, titandioxid, syntetisk gul järnoxid, syntetisk röd järnoxid, makrogol.

## **6.2. Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3. Hållbarhet**

3 år.

## **6.4. Förvaring**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

## **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Tabletten är brun, filmdragerad, rund och bikonvex med prägling ”L” på ena sidan och ”GX EG3” på den andra sidan.

Brun glasflaska med säkerhetslock. 25 tabletter.

## **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid hantering av Leukeran-tabletter ska arbetarskydds- och andra föreskrifter angående hantering av cytostatika följas.

Under förutsättning att det yttre höljet på tabletten är intakt föreligger ingen risk vid hantering av tabletter. Leukeran-tabletterna ska inte delas.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

846

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27 januari 1965

Datum för den senaste förnyelsen: 13 februari 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.11.2021