

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leukeran 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder klorambucil 2 mg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder også 67,65 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt.6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Brune, runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter. Den ene siden er merket med "L" og den andre siden er merket med "GX EG 3".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Kronisk lymfatisk leukemi. Palliativ behandling av maligne lymfomer.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

RELEVANT LITTERATUR BØR KONSULTERES FOR FULLSTENDIGE
OPPLYSNINGER OM ANVENDTE BEHANDLINGSSKJEMAER

Klorambucil er et potent cytotoksisk stoff, og må bare brukes av leger med erfaring fra slik terapi.

Dosering

Individuell. Vanlig dose er 0,1-0,2 mg/kg kroppsvekt daglig i 3-6 uker. Brukes kun under sykehuskontroll.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på toksisitet. Siden klorambucil hovedsakelig metaboliseres i leveren skal dosereduksjon vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er imidlertid utilstrekkelig data vedrørende pasienter med nedsatt leverfunksjon til å gi spesifikke doseringsanbefalinger.

Eldre personer

Ingen spesifikke studier har blitt utført i geriatrike pasienter. Det anbefales imidlertid overvåking av nyre- og leverfunksjon. I tilfelle av nedsatte funksjoner bør det utvises forsiktighet. Selv om klinisk erfaring ikke har vist aldersrelaterte forskjeller i respons, bør doseringen av legemidlet titreres forsiktig hos eldre personer. Startdosen er vanligvis i den nedre delen av doseringsområdet.

Administrasjonsmåte

Leukeran administreres peroralt og skal tas daglig på tom mage (minst én time før eller tre timer etter måltider).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av levende vaksiner til immunisering av personer med nedsatt immunforsvar kan øke risikoen for infeksjoner. Immunisering med levende vaksiner er derfor ikke anbefalt for denne pasientgruppen.

Pasienter som er kandidater til autolog stamcelletransplantasjon bør ikke langtidsbehandles med klorambucil.

Overvåking av blodverdier

Klorambucil bør ikke gis de første 4 uker etter strålebehandling eller behandling med andre cytostatika. Da klorambucil kan forårsake benmargssuppresjon må blodbildet overvåkes nøye under behandlingen. Klorambucil i terapeutiske doser forårsaker fall i lymfocytallet, og har mindre effekt på nøytrofile, trombocytter og hemoglobinverdien. Seponering er ikke nødvendig ved første tegn på fall i nøytrofile, men en må være oppmerksom på at fallet kan fortsette 10 dager eller mer etter siste dose. Ved lymfocytisk infiltrasjon av benmargen eller når benmargen er hypoplastisk, bør ikke døgndosen overskride 0,1 mg/kg kroppsvekt.

Barn med nefrotisk syndrom, pasienter forskrevet høye doseringsregimer og pasienter med epileptiske anfall bør monitoreres nøye etter administrasjon av klorambucil da det kan medføre økt risiko for anfall.

Mutagenisitet og karsinogenisitet

Det er vist at klorambucil forårsaker kromatid og kromosomal skade hos mennesker.

Akutte, sekundære, maligne hematologiske tilstander (spesielt leukemi og myelodysplastisk syndrom) er rapportert, spesielt etter langtidsbehandling (se 4.8).

En sammenligning av pasienter med brystkreft som fikk alkyliserende midler med de som ikke fikk det, viste at bruk av alkyliserende midler, inkludert klorambucil, økte insidensen av akutt leukemi signifikant. Det er også rapportert få tilfeller med akutt myelogen leukemi hos pasienter med brystkreft som er langtidsbehandlet med klorambucil. Faren for leukemi må avveies mot forventet terapeutisk effekt.

Sukkerintoleranser

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksinasjon med levende vaksiner er ikke anbefalt for personer med nedsatt immunforsvar (se 4.4).

Purin-nukleoside analoger (som fludarabin, pentostatin og kladribin) økte klorambucils cytotoxiskitet *ex vivo*; klinisk signifikans av dette funnet er imidlertid ukjent.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling av gravide kvinner med klorambucil har i enkelte tilfeller ført til fosterskader (unilateral renal agenese). Dyreforsøk har vist teratogene effekter (se pkt 5.3) som indikerer en mulig risiko for humane fostre. Bruk av klorambucil skal unngås hvis mulig under graviditet, særlig i første trimester. I hvert enkelt tilfelle må den potensielle risikoen for fosteret veies opp mot den forventede fordelene for moren.

Som ved all cytotoxisk kjemoterapi må effektiv prevensjon brukes hvis en av partnerne får klorambucil.

Amming

Klorambucil skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Klorambucil kan hemme ovariefunksjonen og gi amenoré. Azoospermi er sett etter klorambucilterapi, men antas først å inntreffe etter totaldose på minst 400 mg. Varierende grader av bedring av spermatogenesis er rapportert hos pasienter med lymfom etter behandling med klorambucil.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ingen opplysninger vedrørende effekten av klorambucil på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er tilgjengelige.

4.8. Bivirkninger

Det finnes ingen moderne, klinisk dokumentasjon til bestemmelse av bivirkningsfrekvensen for Leukeran. Bivirkningene kan variere i forekomst, avhengig av hvilken dose som er gitt, og om denne er gitt i kombinasjon med andre terapeutiske midler.

Følgende inndeling er benyttet til klassifisering av frekvens: Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse		Bivirkninger
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Vanlige	Akutte sekundære maligne hematologiske tilstander (spesielt leukemi og myelodysplastisk syndrom), hovedsakelig etter langtidsbehandling.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni, pancytopeni eller benmargssuppresjon ¹ .
	Vanlige	Anemi
	Svært sjeldne	Irreversibel benmargssvikt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner som urtikaria og angioneurotisk ødem etter initial eller senere dosering
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Kramper ² , partielle og/eller generaliserte kramper hos voksne som daglig behandles med terapeutiske doser eller høydosebehandling

		(puls-doser) med klorambucil.
	Svært sjeldne	Bevegelsesforstyrrelser inkludert tremor, musklerykninger og myoklonus, uten kramper. Perifer nevropati,
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Interstitiell, pulmonal fibrose ³ , interstitiell pneumoni.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, brekninger, diaré og munnsår.
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Levertoksisitet, ikterus.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett.
	Sjeldne	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Steril cystitt.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Amenoré, azoospermia
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Sjeldne	Pyreksi

1. Selv om benmargssuppresjon ofte oppstår, er den vanligvis reversibel hvis klorambucil seponeres tidlig nok.
2. Pasienter med tidligere kramper er særlig utsatt for risiko.
3. Alvorlig interstitiell pulmonal fibrose er rapportert hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi i forbindelse med langtidsbehandling med klorambucil. Pulmonal fibrose kan være reversibel ved seponering av klorambucil.

Pediatrisk populasjon:

Følgende inndeling er benyttet til klassifisering av frekvens: Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100 og < 1/10), mindre vanlige (> 1/1000 og < 1/100), sjeldne (> 1/10000 og < 1/1000) og svært sjeldne (< 1/10000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse		Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Kramper hos den pediatriske populasjonen med nefrotisk syndrom.
	Sjeldne	Kramper, partielle og/eller generaliserte kramper hos den pediatriske populasjonen som daglig behandles med terapeutiske doser eller høydosebehandling (puls-doser) med klorambucil.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk: Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Field Cod

4.9. Overdosering

Symptomer: Overdosering med klorambucil har ført til reversibel pancytopeni. Nevrotoksisk påvirkning fra oppstemthet og ataksi til gjentatte grand mal anfall er sett.

Behandling: Da ingen kjent antidot finnes, må blodbildet overvåkes nøye og om nødvendig må generell understøttende behandling sammen med adekvat blodtransfusjon gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, sennepsgassanaloger. ATC-kode: L01AA02

Virkningsmekanisme

Klorambucil er et aromatisk nitrogen-sennepsderivat som virker som et bifunksjonelt alkylerende stoff. I tillegg til interferens med DNA-replisering induserer klorambucil cellulær apoptose via akkumuleringen av cytosol p53 og påfølgende aktivering av en apoptosefremmer (Bax).

Farmakodynamiske effekter

Den cytotoksiske effekten av klorambucil er grunnet både klorambucil og hovedmetabolitten fenyleddiksyresennep (PAAM) (se pkt. 5.2.).

Resistensmekanisme

Klorambucil er et aromatisk nitrogen-sennepsderivat og resistens mot nitrogensennep har vært rapportert som sekundært til: endringer i transport av disse stoffene og deres metabolitter via forskjellige multiresistente proteiner, endringer i kinetikken til DNA krysslenker dannet av disse stoffene og endringer i apoptose og endret reparasjonsaktivitet av DNA. Klorambucil er ikke et substrat av multiresistent protein 1 (MRP1 eller ABCC1), men dens glutationkonjugater er substrater av MRP1 (ABCC1) og MRP2 (ABCC2).

De beste resultater synes å forekomme ved follikulært lymfom, en del tilfeller av lymfatisk lymfom med eller uten leukemi og ved lymfogranulomatose

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Klorambucil absorberes godt ved passiv diffusjon fra gastrointestinaltrakten og er målbart innen 15-30 minutter etter administrering. Biotilgjengeligheten av peroral klorambucil er omtrent 70 % til 100 % etter administrering av enkeltdoser på 10-200 mg. I en studie av 12 pasienter som fikk omtrent 0,2 mg/kg klorambucil peroralt, forekom gjennomsnittlig justert maksimal plasmakonsentrasjon av dosen (492 ± 160 nanogram/ml) mellom 0,25 og 2 timer etter administrering.

Den interindividuelle variabiliteten i plasmakokinetikken til klorambucil vist seg å være relativt liten etter perorale doser på mellom 15 og 70 mg (2 ganger intrapatient variabilitet, og 2-4 ganger interpatient variabilitet i AUC).

Absorpsjonen av klorambucil er redusert ved inntak av mat. I en studie av ti pasienter økte matinntak median tid til C_{max} med mer enn 100 %, reduserte peak plasmakonsentrasjon med mer enn 50 % og reduserte gjennomsnittlig AUC (0- ∞) med omtrent 27 % (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Klorambucil har et distribusjonsvolum på omtrent 0,14-0,24 l/kg. Klorambucil bindes kovalent til plasmaproteiner, primært til albumin (98 %) og bindes kovalent til røde blodceller.

Biotransformasjon

Klorambucil metaboliseres ekstensivt i leveren av monodikloretylering og β -oksidering som danner fenyleddiksyresennep (PAAM) som hovedmetabolitt, som har alkylende aktivitet i dyr. Klorambucil og PAAM brytes ned *in vivo* og danner monohydrosyl- og dihydrosylderivater. I tillegg reagerer klorambucil med glutation og danner mono- og diglutationylkonjugater av klorambucil.

Etter administrering av omtrent 0,2 mg/kg peroral klorambucil ble PAAM påvist i plasma hos noen pasienter så tidlig som 15 minutter og gjennomsnittlig dosejustert plasmakonsentrasjon (C_{max}) på 306 ± 73 nanogram/ml forekom innen 1 til 3 timer.

Eliminasjon

Halveringstiden i den terminale eliminasjonsfasen er 1,3-1,5 timer for klorambucil og er omtrent 1,8 timer for PAAM. Omfanget av renal utskilling av uomdannet klorambucil eller PAAM er svært lav; mindre enn 1 % av administrert dose av hver av disse skilles ut i urinen over 24 timer, mens resten av dosen hovedsakelig elimineres som monohydrosyl- og dihydrosylderivater.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenitet og karsinogenitet

Som for andre cytotoksiske midler er klorambucil mutagent i gentoksisitetstester *in vitro* og *in vivo*.

Klorambucil er karsinogent i mus og rotter, og er vurdert å være et humant karsinogen.

Reproduksjonstoksitet

Behandling av hannrotter med klorambucil har vist seg å gi reduksjon i vekt av reproduksjonsorganer, ødelegge spermatogenesen, og forårsake testikkelatrofi. Behandling av drektige rotter på dagene 0-3 av drektigheten ga økt pre- og postimplantasjonstap.

Behandling av drektige rotter med klorambucil har gitt urogenitale misdannelser inkludert fravær av nyrer. Klorambucil har vist seg å indusere utvikling av abnormaliteter slik som kort eller unormal hale, mikrocefaly og exencefaly, abnormaliteter i ekstremiteter, slik som ektrodaktyli, brachydaktyli, syndaktyli og polydaktyli, og abnormaliteter i lange knokler, slik som redusert lengde, fravær av en eller flere komponenter, totalt fravær av forbenning, i fostre til mus og rotter etter en enkelt oral dose på 4-20 mg/kg. Klorambucil har også vist seg å indusere renale abnormaliteter hos avkommet til rotter etter en enkelt intraperitoneal injeksjon på 3-6 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktose, vannfri

Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Tablettens filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid
Rødt jernoksid
Makrogol

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 - 8 °C)

6.5. Emballasje (type og innhold)

Brunt glass type III med 25 tabletter, lokk av HDPE.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For informasjon vedrørende håndtering og destruksjon av klorambucil henvises det til lokale retningslinjer for cytostatika håndtering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

3971

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

19.06.1984/30.10.2009

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2016