

Leukeran[®]

M R F

Aspen Nordic

Filmdragerad tablett 2 mg

(brun, rund, bikonvex, märkt "GX EG3" på ena sidan och "L" på den andra)

Cytostatikum

Aktiv substans:

Klorambucil

ATC-kod:

L01AA02

Läkemedel från Aspen Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2016-09-08.

Indikationer

Palliativ behandling av maligna lymfom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

Dosering

RELEVANT LITTERATUR SKA KONSULTERAS FÖR FULLSTÄNDIG INFORMATION OM DE BEHANDLINGSPROGRAM SOM ANVÄNDS.

Behandling med Leukeran bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Non-Hodgkins lymfom

Vuxna

Vid användning av Leukeran som enda behandling är den vanliga dosen initialt 0,1-0,2 mg/kg kroppsvikt dagligen under 4-8 veckor. Underhållsbehandling ges sedan antingen som en reducerad daglig dos eller som upprepade behandlingskuror.

Klorambucil är lämpligt vid behandling av patienter med avancerat, diffust lymfocytärt lymfom och för de som har fått återfall efter strålbehandling.

Det finns totalt sett ingen signifikant skillnad i svarsfrekvens mellan klorambucil som enda läkemedel jämfört med kombinationsbehandling med cellgifter hos patienter med avancerad non-Hodgkins lymfocytärt lymfom.

Pediatrisk population

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

Lymfocytärt lymfom med leukemi

Vuxna

Behandling med Leukeran inleds vanligen efter att patienten har utvecklat symtom eller när det finns tydliga tecken i den perifera blodbildens på försämrade benmärgsfunktion (men inte benmärgssvikt). Den initiala dosen Leukeran är 0,15 mg/kg/dag till dess att det totala leukocyttallet har fallit till 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, förstörda mjälte och lymfnoder är inte längre palperbara och proportionen vita blodkroppar i benmärgen har minskat till mindre än 20 %.

Patienter med tydliga tecken på benmärgssvikt ska först behandlas med prednisolon och tydliga tecken på återhämtning av benmärgen ska finnas innan man påbörjar behandling med Leukeran. Intermittent högdosbehandling har jämförts med daglig klorambucil men ingen signifikant skillnad i behandlingsrespons eller biverkningsfrekvens kunde ses mellan de två behandlingsgrupperna.

Hodgkins sjukdom

Vuxna

Vid användning av Leukeran som enda behandling vid palliativ behandling av framskriden sjukdom är den vanliga dosen 0,2 mg/kg/dag under 4-8 veckor.

Leukeran används vanligen i kombinationsbehandling och olika behandlingsregimer har använts. Klorambucil har använts som ett alternativ till kvävesenap med en minskad toxicitet men liknande behandlingsresultat.

Pediatrisk population

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

SÄRSKILDA POPULATIONER

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering anses inte vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Klorambucil metaboliseras huvudsakligen i levern varför patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noga för tecken och symtom på toxicitet. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör dossänkning övervägas. Det finns dock inte tillräckliga data för patienter med leverfunktionsnedsättning för att det ska gå att lämna specifika dosrekommendationer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Äldre personer

Inga specifika studier har utförts hos äldre personer. Det är dock tillrådligt att monitorera njur- eller leverfunktion. Vid fall av nedsatt funktion bör försiktighet iaktas. 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.

Administreringssätt

Leukeran kan tas oberoende av föda men ska tas på samma sätt och vid samma tidpunkt vid varje doseringstillfälle.

Tabletterna måste sväljas hela.

Varningar och försiktighet

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte.

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

Monitorering

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 neutrofila leukocyter, trombocyter och hemoglobinnivåer.

Det är inte nödvändigt att avbryta Leukeran-behandlingen vid första tecken på minskning av neutrofila leukocyter, men det måste beaktas att minskningen kan fortgå i 10 dagar eller mer efter sista dosen.

Strålbehandlingar gör benmärgen mera känslig och Leukeran bör därför inte ges under de första 4 veckorna efter att en full serie strålbehandlingar eller annan kemoterapi givits.

Vid lymfocytisk infiltration av benmärgen eller vid benmärgshypoplasi bör dosen inte överskrida 0,1 mg/kg kroppsvikt.

Den pediatrika populationen med nefrotiskt syndrom, patienter som erhåller högdos pulsbehandling samt patienter med anamnes på krampanfall bör observeras noga efter administrering av Leukeran då dessa patienter löper högre risk än andra att utveckla kramper.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data som tyder på att dosjustering är nödvändig vid nedsatt njurfunktion, men dessa patienter bör ändå övervakas noggrant eftersom de har högre benägenhet att utveckla benmärgssuppression med azotemi.

Nedsatt leverfunktion

Klorambucil metaboliseras huvudsakligen i levern varför patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noga för tecken och symtom på toxicitet. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör dossänkning

övervägas. Det finns dock inte tillräckliga data för patienter med leverfunktionsnedsättning för att det ska gå att lämna specifika dosrekommendationer.

Mutagenitet och carcinogenitet

Det har visats att klorambucil orsakar kromatid- och kromosomskador hos människa.

Akuta sekundära hematologiska maligniteter (framför allt leukemi och myelodysplastiskt syndrom) har rapporterats, särskilt efter långtidsbehandling (se avsnitt Biverkningar).

En jämförelse mellan patienter med äggstockscancer som behandlades med alkyliserande medel och sådana som inte fick sådana medel visade att alkyliserare, inkluderande klorambucil, gav en signifikant ökning av incidensen av akut leukemi.

Akut myelogen leukemi har rapporterats hos vissa patienter som fått klorambucil som tilläggsbehandling under en längre tid vid bröstcancer.

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

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

Interaktioner

Vaccinering av personer med nedsatt immunförsvar med levande vaccin rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Fenylbutazon tränger bort klorambucil från plasmaalbumin *in vitro*. Risk för potentiell toxiska effekter *in vivo*.

Graviditet

Graviditet

Användning av klorambucil bör undvikas när det är möjligt, 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.

Som vid all cytotoxisk kemoterapi ska lämpligt preventivmedel användas då någon av parterna behandlas med Leukeran.

Amning

Leukeran ska ej användas under amning.

Fertilitet

Leukeran kan orsaka hämning av ovariefunktionen och amenorré.

Dosberoende azoospermi har observerats efter totaldoser överskridande 400 mg. Varierande grad av återhämtning av spermatogenes har rapporterats hos patienter med lymfom efter behandling med klorambucil i doser om 410 till 2600 mg.

Teratogenicitet

Liksom andra cytotoxiska medel är Leukeran potentiellt teratogent (Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Amning

Leukeran ska ej användas under amning.

Fertilitet

Leukeran kan orsaka hämning av ovariefunktionen och amenorré. Dosberoende azoospermi har observerats efter totaldoser överskridande 400 mg. Varierande grad av återhämtning av spermatogenes har rapporterats.

Trafik

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

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 av Leukeran och om Leukeran 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Akuta, sekundära, hematologiska maligniteter (särskilt leukemi och myelodysplastiskt syndrom), särskilt efter långtidsbehandling.
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmärgssuppression ¹ , leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, pancytopeni.
	Vanliga	Anemi.
	Mycket sällsynta	Irreversibel benmärgssvikt.
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet såsom urticaria och angioneurotiskt ödem efter första eller efterföljande dosering. (se Hud och subkutan vävnad)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Konvulsioner i pediatrika populationen med nefrotiskt syndrom.
	Sällsynta	Konvulsioner ² , partiell och/eller allmän hos den pediatrika populationen och hos vuxna som får dagliga behandlingsdoser eller en regim med pulser av högdosbehandling med klorambucil.
	Mycket sällsynta	Motoriska funktionsstörningar inklusive tremor, muskelryckningar och myoklonus i frånvaro av konvulsioner. Perifer neuropati.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Interstitiell lungfibros ³ , interstitiell lunginflammation.
Magtarmkanalen	Vanliga	Mag-/tarmsjukdomar såsom illamående, kräkningar, diarré, munsår.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatotoxicitet, gulsot.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag.
	Sällsynta	Stevens-Johnsons sjukdom, toxisk epidermal nekrolys ⁴ . (se Immunsystemet)
Njure och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril cystit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Amenorré, azoospermi.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Sällsynta	Feber.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Tecken och Symtom:

Reversibel pancytopeni var det viktigaste tecknet på oavsiktlig överdosering med Leukeran.

Neurologisk toxicitet varierande från agitation och ataxi till multipla generaliserade krampanfall har inträffat.

Behandling:

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism:

Klorambucil är ett derivat av kvävesenapsgas som fungerar som en bifunktionell alkylare. 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 Farmakokinetiska egenskaper).

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 tvärbindingar 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).

Farmakokinetik

Absorption:

Klorambucil absorberas väl genom passiv diffusion från magtarmkanalen och är mätbart inom 15-30 minuter efter administrering. Biotillgängligheten för peroralt klorambucil är cirka 70-100 % efter administrering av enkeldoser på 10-200 mg. I en studie där 12 patienter fick klorambucil peroralt i doser på 0,2 mg/kg kroppsvikt uppnåddes maximal plasmakoncentration (492 ± 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 perorala doser på 15-70 mg (2-faldig intraindividuell variabilitet och 2-4-faldig interindividuell variabilitet i AUC).

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

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 β -oxidation, och bildar huvudmetaboliten bis-2-kloretyl-2(4-aminofenyl)-ättiksyra (phenylacetic acid mustard, *förkortat* PAAM) som har alkylерande 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 administrering av cirka 0,2 mg/kg peroralt klorambucil påvisades PAAM i plasma hos vissa patienter så tidigt som efter 15 minuter och en maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) på 306 ± 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.

Prekliniska uppgifter

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 ben-nybildning) efter oral administrering av 4-20 mg/kg. Hos råtta har klorambucil också visats framkalla njuravvikelse hos avkomman efter en enstaka intraperitoneal injektion på 3-6 mg/kg.

Reproduktionstoxikologi

Klorambucil ger skador på spermiebildningen och testikelatrofi hos råtta.

Carcinogenicitet, mutagenitet

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

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg klorambucil.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller även 67,65 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Laktos (vattenfri), mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, stearinsyra

Tablettens filmdragering: Hypromellos, makrogol, titandioxid (färgämne E171), järnoxid (färgämne 172).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Klorambucil

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av klorambucil kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att klorambucil är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att klorambucil kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C- 8 °C).

Särskilda anvisningar för destruktions

Vid hantering av Leukeran-tabletter ska Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter AFS 2005:5 "Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt" följas.

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 2 mg (brun, rund, bikonvex, märkt "GX EG3" på ena sidan och "L" på den andra)

25 styck burk, 234:46, F

50 styck burk, 329:07, F