

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEUKERAN 2 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Klorambusil (INN) 2 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz Laktoz 67.65 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir yüzünde "GX EG3", diğer yüzünde "L" baskısı olan, kahve renkli, yuvarlak, bikonveks tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEUKERAN aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:

Hodgkin hastalığı

Non-Hodgkin lenfomanın belirli şekilleri

Kronik lenfositik lösemi

Waldenström makroglobulinemisi

İlerlemiş over adenokarsinoması

LEUKERAN meme kanserli hastaların bir bölümünde önemli bir terapötik etkiye sahiptir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

KULLANILAN TEDAVİ ŞEMALARININ AYRINTILARI İÇİN BU KONUDAKİ ÇALIŞMALARDAN YARARLANILMALIDIR

LEUKERAN oral yolla uygulanır.

Pozoloji/Uygulama Sıklığı ve Süresi

Yetişkinlerde:

Hodgkin Hastalığı:

İlerlemiş hastalığın palyatif tedavisinde tek ajan olarak kullanılmaktadır tipik dozu 4 - 8 hafta süre ile 0.2 mg/kg/gün'dür.

LEUKERAN genellikle kombinasyon tedavisi ve birkaç rejim içinde kullanılmaktadır.

LEUKERAN nitrojen mustarda alternatif olarak kullanılmaktadır, toksisitede azalma ile birlikte benzer terapötik sonuçlar vermektedir.

Non-Hodgkin Hastalığı:

Başlangıçta, 4 - 8 hafta için genel doz tek ajan olarak 0.1 - 0.2 mg/kg/gündür, idame tedavide ise azaltılmış günlük doz veya aralıklı doz olarak verilir.

LEUKERAN ilerlemiş yaygın lenfositik lenfomalı ve radyoterapi sonrası nüks görülen hastaların tedavisinde yararlıdır.

İleri non-hodgkin lenfositik lenfomalı hastalarda LEUKERAN ile yapılan tek ajan ve kombinasyon kemoterapisinde, tedaviye cevap oranlarında önemli bir farklılık yoktur.

Kronik lenfositik lösemi:

LEUKERAN tedavisine genellikle belirtiler başladıktan sonra veya periferik kan sayımı ile gösterilmiş kemik iliği fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığında (ama kemik iliği yetmezliğinde değil) başlanmalıdır.

Başlangıçta LEUKERAN toplam lökosit sayısı mikrolitre başına 10.000'e düşene kadar 0.15 mg/kg/gün dozunda verilir. İlk kürden sonra tedaviye 0.1 mg/kg/gün dozu ile 4 hafta boyunca devam edilebilir.

Genellikle yaklaşık 2 yıl süren tedaviden sonra hastaların bir kısmında, kan lökosit sayısı normal düzeylere iner, büyüyen dalak ve lenf nodülleri hissedilemez durumda olur ve kemik iliğindeki lenfositlerin oranı % 20'nin altına iner.

Kemik iliği yetmezliği olan hastalar önce prednizolon ile tedavi edilmeli ve LEUKERAN ile tedaviye başlanmadan önce kemik iliğinin yeniden oluşmaya başlaması sağlanmalıdır.

Aralıklı yüksek doz tedavisi günlük LEUKERAN tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Ancak her iki tedavi grubu arasında terapötik yanıt veya yan etki sıklığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Waldenstromun makroglobulinemisi:

LEUKERAN bu endikasyonda tedavi seçeneğidir.

Lökopeni görülene kadar 6 - 12 mg başlangıç dozları tavsiye edilmektedir, bunu takiben de bir müddet günde 2 - 8 mg verilmelidir.

Over karsinoması:

Tek ajan olarak kullanıldığında tipik doz 4-6 hafta süreyle günde 0.2 mg/kg'dır. Lökopeni oluşuncaya kadar günde 0.3 mg/kg'lık bir doz uygulanmıştır. Toplam lökosit sayısını 4000/mm³'ün altında tutmak amacıyla günde 0.2 mg/kg'lık idame dozları verilmiştir. Klinik uygulamada idame kürleri, her kür arasında 2-6 haftalık aralar olmak üzere 2-4 hafta sürer.

İlerlemiş meme kanseri:

Tek ajan olarak kullanıldığında tipik doz 6 hafta süreyle günde 0.2 mg/kg'dır. Ciddi bir hemopoetik depresyon bulunmaması kaydıyla LEUKERAN 4-6 hafta süreyle vücut ağırlığına bakılmaksızın günde 14-20 mg doz sınırlarında prednizolon ile kombine uygulanabilir. LEUKERAN aynı

zamanda günde 5-7.5 mg/m² dozlarında metotreksat, 5-florourasil ve prednizolon ile kombinasyon halinde verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu kanıtı bulunan hastalar, ilave olarak azotemiye bağlı miyelosüpresyon gelişimine yatkın olduklarından dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

LEUKERAN'ın metabolizması halen araştırılmaktadır ve belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

LEUKERAN çocuklarda Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılabilir. Doz rejimleri yetişkinlerdekine benzerdir.

Geriatrik popülasyon:

Bu grup hastalara özel bir veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

LEUKERAN, klorambusil veya içeriğindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LEUKERAN, aktif bir sitotoksik ajan olduğundan sadece bu tür ajanların uygulamasında deneyimli hekimlerin kontrolü altında kullanmak içindir.

Canlı organizma aşısı ile immunizasyon, bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon oluşturma potansiyeli taşır. Bu nedenle canlı organizma aşılarıyla immünizasyon tavsiye edilmemektedir.

LEUKERAN Tablet'lerin güvenli kullanımı:

İzleme

LEUKERAN geri dönüşümsüz kemik iliği baskılanması meydana getirebileceğinden, tedavi olan hastalarda kan sayımları dikkatle kontrol edilmelidir. LEUKERAN terapötik dozlarında lenfositleri azaltır, nötrofil ve trombosit sayıları ile hemoglobin düzeyleri üzerindeki etkisi daha azdır. Nötrofillerdeki ilk düşüş belirtisinde LEUKERAN kullanımını kesmek gerekmez, ancak bu düşüşün son dozdan sonra 10 gün ya da daha uzun süre devam edebileceği unutulmamalıdır.

Yakın zamanda radyoterapi uygulanmış ya da başka sitotoksik ajan almış olan hastalara LEUKERAN verilmemelidir.

Kemik iliğinin lenfositik infiltrasyonunda veya kemik iliği hipoplazisinde günlük 0.1 mg/kg vücut ağırlığı dozu aşılmamalıdır.

Nefrotik sendromlu çocuklar, aralıklı yüksek doz rejim uygulanan hastalar ve nöbet hikayesi olanlar, nöbet riski artabileceğinden LEUKERAN uygulamasını takiben yakından izlenmelidir.

Mutajenite ve karsinojenite

LEUKERAN'ın insanlarda kromatid ya da kromozom hasarına neden olduğu gösterilmiştir.

Özellikle uzun süreli tedavilerin ardından akut ikincil hematolojik maliniteler (özellikle lösemi ve miyelodisplastik sendrom) bildirilmiştir (*bkz.* İstenmeyen etkiler).

Over kanserli hastalar arasında alkilleyici ajan almış olanların ve olmayanların karşılaştırıldığı bir çalışma, LEUKERAN da dahil alkilleyici ajan kullanımının akut lösemi insidansını anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir.

Meme kanseri için LEUKERAN ile uzun süreli adjuvan tedavi gören hastaların küçük bir kısmında akut miyelojen lösemi bildirilmiştir.

LEUKERAN kullanımı söz konusu olduğunda potansiyel terapötik yarara karşılık lösemi gelişme riski dengelenmelidir.

Klorambusil alan hastalarda Steven-Johnson Sendromu rapor edildiğinden eğer döküntü gelişirse klorambusil ile devamlı tedavi değerlendirilmelidir.

LEUKERAN laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Her bir LEUKERAN 2 mg tablet 67.65 mg laktoz içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde canlı organizma aşılı ile aşılama tavsiye edilmemektedir (*bkz.* Bölüm 4.1: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klorambusil toksisitesinde artış olasılığından dolayı fenilbutazon alan hastalarda standart LEUKERAN dozları azaltılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer sitotoksik ajanlarda olduğu gibi LEUKERAN da potansiyel olarak teratojeniktir ve eşlerden herhangi biri LEUKERAN alıyorsa uygun doğum kontrol önlemlerinin alınması tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında, özellikle ilk trimesterde LEUKERAN kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Her bireysel durumda anneye sağlaması beklenen fayda ile fetus için oluşturduğu potansiyel tehlike dengelenmelidir.

Laktasyon dönemi

LEUKERAN alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klorambusil over fonksiyonunu baskılayabilir ve LEUKERAN tedavisinden sonra amenore bildirilmiştir.

LEUKERAN ile tedavi sonucu azospermi görülmüştür; ancak bunun için toplam dozun en az 400 mg olması gerektiği düşünölmektedir. Lenfomalı hastalarda toplam 400 - 2600 mg dozlarda uygulanan LEUKERAN tedavisinden sonra spermatogenezde değişik derecelerde düzelme bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bu ürün için istenmeyen etkilerin sıklığını belirlemek için kullanılan modern klinik dökümantasyon bulunmamaktadır. Beklenmeyen etkilerin insidansı alınan doza ve diğer terapötik ajanlarla kombinasyon şeklinde verilmesine bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Aşağıda, advers etkiler sıklık sınıflandırmasına göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10\ 000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10\ 000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polip dahil)

Yaygın: Özellikle uzun süreli tedaviden sonra akut sekonder hematolojik maliniteler (özellikle lösemi ve miyelodisplastik sendrom).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni, nötropeni, trombositopeni, pansitopeni veya kemik iliği baskılanması.

Yaygın: Anemi.

Çok seyrek: Geri dönüşümsüz kemik iliği yetmezliği.

Kemik iliği baskılanması sıklıkla görülmesine rağmen eğer LEUKERAN tedavisi yeterince erken bırakılırsa geri dönüşümlüdür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü.

Seyrek: Başlangıç dozu veya onu takip eden dozlardan sonra ürtiker ve anjiyonötik ödem gibi alerjik reaksiyonlar. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (*bkz.* Deri ve derialtı doku bozuklukları).

Seyrek durumlarda deri döküntüsünün Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil ciddi durumlara doğru ilerlediği bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:Nefrotik sendromu olan çocuklarda nöbet.

Seyrek: LEUKERAN ile terapötik günlük doz veya yüksek doz rejimi uygulanan çocuklarda ve yetişkinlerde fokal ve/veya generalize nöbet# görülür.

Çok seyrek: Konvülsiyon yokluğunda tremor, seğirme ve miyokloni gibi hareket bozuklukları. Periferal nöropati.

#Özellikle nöbet bozukluğu geçmişi olan hastalar etkilenebilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: İnterstisyel pulmoner fibroz, interstisyel pnömoni.

Şiddetli interstisyel pulmoner fibroz uzun dönem LEUKERAN tedavisi gören kronik lenfositik lösemili hastalarda ara sıra bildirilmiştir. Pulmoner fibroz LEUKERAN kullanımı bırakıldığında geri dönüşümlü olabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve kusma, diyare ve oral ülserasyon gibi gastro-intestinal rahatsızlıklar.

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek: Hepatotoksisite, sarılık.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: başlangıç dozu veya onu takip eden dozlardan sonra ürtiker ve anjiyonörotik ödem gibi Alerjik reaksiyonlar. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz. (bkz. Bağışıklık sistem bozuklukları)

Seyrek durumlarda deri döküntüsünün Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi durumlara doğru ilerlediği bildirilmiştir.

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları

Çok seyrek: Steril sistit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: İlaç ateşi.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

LEUKERAN'ın yanlışlıkla uygulanan yüksek dozlarının başlıca bulgusu geri dönüşümlü pansitopenidir. Ajite davranış ve ataksiden, grand mal nöbetlere kadar değişen nörolojik toksisite meydana gelmiştir.

Bilinen bir antidotu olmadığından kan tablosu yakından izlenmeli ve gerekirse uygun kan transfüzyonlarıyla birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Alkilleyici ilaçlar
ATC Kodu: L01A A02

Klorambusil, bifonksiyonel alkilleyici ajan olarak görev yapan bir aromatik azotlu hardal türevidir. Alkilasyon, yüksek ölçüde reaktif olan etilenimonyum radikalinin oluşması ile gerçekleşir. Etilenimonyum türevi ile sarmal DNA'nın 2 iplikçığı arasında çapraz bağlar oluşması ve bunun daha sonra replikasyonu engellemesi, olası bir etki biçimidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

12 hastaya 0.2 mg/kg dozunda klorambusilin oral yolla verildiği bir çalışmada, maksimum plazma konsantrasyonuna (492 ± 160 ng/ml) uygulamadan 0.25-2 saat sonra ulaşılmıştır. Ortalama (\pm SD) terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü 1.3 ± 0.5 saattir.

Yapılan çalışmalar, klorambusilin plazmadan ortalama 1.5 saatlik bir terminal faz ömrüyle kaybolduğunu ve idrarla atılımının düşük olduğunu göstermektedir. ^{14}C işaretli klorambusilin oral ya da intravenöz uygulamasından sonra yüksek düzeyde üriner radyoaktivite sağlanması, ilacın oral dozu takiben iyi emildiğinin bir göstergesidir.

Dağılım:

^{14}C işaretli klorambusilin maksimum plazma radyoaktivitesi, oral uygulamayı izleyen 40 - 70 dakika arasında ortaya çıkar.

Biyotransformasyon:

İnsandaki klorambusil metabolizmasının laboratuvar hayvanlarınınkine benzerdir ve bütirik asidin yan zincirinin S-oksidasyonunu içerir.

Klorambusilin başlıca metaboliti, bis-2-kloretil-2(4-aminofenil) asetik asittir [(fenilasetik asit hardalı (PAAM)]. 12 hastaya klorambusilin oral yoldan 0.2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verildiği bir çalışmada, fenil asetik asit hardalının pik plazma konsantrasyonuna (306 ± 73 ng/ml) 1-3 saatte ulaşılmıştır.

Eliminasyon:

Ortalama plazma terminal eliminasyon yarı ömrü $1,8 \pm 0,4$ saattir. Fenilasetik asit hardalının eğri altında kalan ortalama alanının (EAA) klorambusilden 1.33 kere daha büyük olması, bu majör metabolitin ilacın alkilleyici aktivitesine katkısının çok önemli olduğunun bir göstergesidir.

¹⁴C işaretli klorambusilinin tek bir dozundan 24 saat sonra idrarda yaklaşık %20-60 oranında görünür. Ayrıca, riner radyoaktivitenin %1'den azı klorambusil veya fenilasetik asit hardalı Őeklinindedir. Dozun kalanı esas olarak monohidroksi ve dihidroksi türevleri olarak atılır.

5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri

Diğer sitotoksik ajanlar gibi klorambusil *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite testlerine göre mutajeniktir, insanlarda ve hayvanlarda karsinojeniktir.

Sıçanlarda, klorambusilin spermatogeneze zarar verdiği ve testiküler atrofiye neden olduğu gösterilmiştir.

Klorambusil 4 - 20 mg/kg tek bir doz oral uygulamasının ardından; kısa veya kıvrımlı kuyruk, mikrosefali ve eksensefali gibi gelişim anormallikleri, elektrodaktili, brakidaktili, sindaktili ve polidaktili dahil parmak anormallikleri ve kemik boyunda kısalma, bir veya bir kaç bileşeninde eksiklik ayrıca fare ve sıçan embriyolarında ossifikasyon bölgelerinde bütünsel eksiklikler gibi uzun kemik anormalliklerini indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca klorambusilin sıçanlarda 3-6 mg/kg'lık tek doz intraperitoneal enjeksiyonu takiben yavrularda renal bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Susuz laktoz
Kolloidal susuz silika
Stearik asit.
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Sentetik sarı demir oksit
Sentetik kırmızı demir oksit
Makrogol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°-8°C arasında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LEUKERAN tabletler, ocuk kilidi olan amber renkli cam şişeler içinde 25 ve 100 tablet olarak bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

LEUKERAN tabletlerin güvenli kullanımı:

LEUKERAN tabletler, sitotoksik ilaçların kullanımı ile ilgili yürürlükteki talimatlara ve/veya düzenlemelere uygun şekilde kullanılmalıdır.

Tablet kaplaması sağlamdır, LEUKERAN tabletlerin elle tutulmasında bir sakınca yoktur. LEUKERAN tabletler bölünmemelidir.

İmha:

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd Şti.
Büyükdere Cad. No. 127 Astoria İş Merkezi A Blok K9 Esentepe 34394 İstanbul
Telefon :+90 – 212 – 340 76 84
Fax :+90 – 212 – 340 76 01
e-posta : info@validtr.com

8. RUHSAT NUMARASI

132/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.10.2011

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ