



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Leukeran®
clorambucila

APRESENTAÇÃO

Leukeran® comprimido revestido de 2 mg é apresentado em embalagem com 25 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Leukeran®** contém:

clorambucila 2 mg
excipientes* q.s.p 1 comprimido

*celulose microcristalina, lactose anidra, dióxido de silício, ácido esteárico, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em adultos, **Leukeran®** é indicado para o tratamento das seguintes condições: Doença de Hodgkin; certas formas de Linfoma não-Hodgkin; Leucemia linfocítica crônica; Macroglobulinemia de Waldenström.

Em crianças, **Leukeran®** é indicado para o tratamento de Doença de Hodgkin e certas formas de Linfoma não-Hodgkin.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em geral, na leucemia linfocítica crônica, a quimioterapia combinada não aparentou ser melhor que clorambucil (proporção das taxas de morte para quimioterapia combinada versus clorambucil = 1,01; IC de 95% = 0,90 a 1,13). As curvas de sobrevida não demonstram evidência de uma diferença em qualquer ocasião, sendo a sobrevida aos 5 anos de 48% com a quimioterapia combinada, versus 48% com clorambucil.¹

As análises dentro dos subgrupos definidos por idade, sexo e estágio de Binet não demonstram qualquer efeito claramente diferente do tratamento em qualquer categoria de paciente em particular; novamente, em todos os subgrupos, os ICs para a proporção de taxa de morte incluíram 1,0; ou seja, incluíram a possibilidade de que o tratamento de primeira linha com quimioterapia combinada e com o agente único clorambucil apresente efeitos similares sobre a sobrevida.¹

A resposta geral foi de 84% (resposta completa de 61%, resposta parcial de 23%), 1 paciente apresentou doença estável e 1 paciente apresentou doença progressiva. O tempo mediano até a progressão foi de 37 meses (IC de 95%: 20 a 53). Resumidamente, MCP (mitoxantrona, clorambucil e prednisona) representa um esquema quimioterápico eficaz e bem tolerado, sendo provavelmente uma alternativa para o regime mais tóxico CHOP, especialmente em pacientes idosos.²

Clorambucil foi utilizado pela primeira vez com taxas de resposta variando entre 31% e 72%, sendo hoje provavelmente a substância de uso oral mais comumente utilizada na macroglobulinemia de Waldenström (MW). Clorambucil oral diário e intermitente é igualmente eficaz. Diversos protocolos de quimioterapia com fármacos associados foram utilizados na MW não tratada anteriormente, inclusive no protocolo CMP (clorambucil/melfalan/prednisona).³

Clorambucil é o agente alquilante mais comum utilizado para transtornos linfoproliferativos indolentes. Na MW, é bem tolerado por via oral quando administrado continuamente (0,1 mg/kg/dia) ou intermitentemente (0,3 mg/kg por 7 dias, ou 8 mg/m² por 10 dias a cada 6 semanas). Clorambucil proporciona resposta em até 75% dos pacientes com MW sintomáticos, porém respostas completas são raras.⁴

O estudo demonstrou que a taxa de resposta ao clorambucil foi de 73% quando utilizado como agente de primeira linha. Isto é comparável a outras séries, que demonstraram taxas de resposta geral de 44% a 65%, quando o clorambucil é utilizado isoladamente ou associado a glicocorticóides ou doxorubicina. Este estudo confirma claramente uma resposta repetida ao clorambucil. Dos nossos pacientes que necessitaram de terapia secundária, 50% apresentaram resposta quando tratados com clorambucil. Seis dentre 13 destes haviam sido tratados anteriormente com clorambucil. Uma taxa similar (50%) foi observada quando clorambucil foi utilizado na recidiva subsequente.⁵

Estudos anteriores demonstraram que clorambucil associado à vimblastina proporcionou uma taxa de remissão completa de 60% na doença de Hodgkin avançada. O presente estudo demonstrou que a taxa de remissão completa geral foi de 75 a 70%, a taxa de remissão completa e aquela parcial foi de 93% na associação de clorambucil, vimblastina, procarbazona e prednisolona. Apenas 7% dos pacientes não responderam ao tratamento. A taxa de remissão completa de 75 a 7% compara-se bem com a taxa de remissão completa de 76 a 6% anteriormente relatada por nós em relação a MVPP (mustina, vimblastina, procarbazona e prednisona).⁶

1. CLL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials. Journal of the National Cancer Institute, 91(10): 861-8, 1999.

2. WOHRER, S et al. Effective Treatment of Indolent NonHodgkin's Lymphomas with Mitoxantrone, Chlorambucil and Prednisone. *Onkologie*, 28: 73–78, 2005.
3. BJORKHOLM, M. Treatment options in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma*, 5(3): 155-162, 2004.
4. CHEN, CI. Treatment for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Annals of Oncology*, 15: 550–558, 2004.
5. NGAN, S et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: A retrospective analysis of 40 patients from 1972 to 2001. *Seminars in Oncology*, 30(2): 236-8, 2003.
6. MCELWAIN, T. J. et al. A combination of chlorambucil, vinblastine, procarbazine and prednisolone for treatment of hodgkin's disease. *Br J Cancer*, 36(276): 276-80, 1977.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A clorambucila é um derivado aromático da mostarda nitrogenada, que atua como um agente alquilante bifuncional. Além da interferência na replicação do DNA, a clorambucila induz a apoptose celular através do acúmulo de p53 citosólico e a subsequente ativação de um promotor de apoptose (Bax).

O efeito citotóxico da clorambucila se deve tanto a este medicamento quanto a seu principal metabólico, a mostarda do ácido fenilacético (ver Farmacocinética; metabolismo).

Mecanismo de resistência

A clorambucila é um derivado aromático da mostarda nitrogenada e foi relatado que a resistência às mostardas nitrogenadas é secundária a : alteração no transporte desses agentes e seus metabólicos através de várias proteínas multirresistentes, alterações na cinética das ligações cruzadas de DNA formadas por esses agentes , alterações na apoptose e da atividade de reparo de DNA alterada. A clorambucila não é um substrato da proteína multirresistente 1 (MRP1, ou ABCC1), mas seus conjugados com a glutatona são substratos de MRP1 (ABCC1) e de MRP2 (ABCC2).

Propriedades farmacocinéticas

A clorambucila é bem absorvida por difusão passiva pelo trato gastrointestinal, sendo mensurável 15 a 30 minutos após a administração. A biodisponibilidade da clorambucila oral é de aproximadamente 70% a 100% após a administração de doses únicas de 10 a 200 mg. Em um estudo com 12 pacientes que receberam aproximadamente 0,2mg/kg da clorambucila oral, a concentração plasmática máxima ajustada pela dose média (492 +/- 160 ng/mL) ocorreu entre 0,25 e duas horas após a administração. A média do tempo de meia-vida da fase terminal de eliminação plasmática foi de 1,3 ± 0,5 horas.

Compatível com a absorção rápida e previsível da clorambucila, a variabilidade interindividual da farmacocinética plasmática desse medicamento mostrou ser relativamente pequena após doses orais de 15 a 70 mg (a variabilidade da AUC intrapaciente foi duas vezes maior e interpacientes, 2 a 4 vezes maior).

A absorção da clorambucila é reduzida quando esse medicamento é tomado após a ingestão de alimentos. Em um estudo com dez pacientes, a ingestão de alimentos aumentou em mais de 100% o tempo mediano até atingir a C_{max} , reduziu a concentração plasmática máxima em mais de 50% e diminuiu a AUC média (0-∞) em aproximadamente 27% (consulte Posologia & Administração).

A clorambucila tem um volume de distribuição de aproximadamente 0,14 a 0,24 L/kg. Liga-se covalentemente às proteínas plasmáticas, primariamente à albumina (98%), e também covalentemente aos eritrócitos sanguíneos.

A clorambucila é extensamente metabolizada no fígado por monodicloroetilação e β-oxidação, formando a mostarda do ácido fenilacético (PAAM) como principal metabólito, que possui atividade alquilante em animais experimentais. A clorambucila e a PAAM se degradam in vivo, formando derivados mono-hidróxidos e di-hidróxidos. Além disso, a clorambucila reage com glutatona, formando conjugados monoglutationil e diglutationil de clorambucila.

Após a administração de aproximadamente 0,2 mg/kg de clorambucila oral, detectou-se a PAAM no plasma de alguns pacientes em apenas 15 minutos e a concentração plasmática (C_{max}) ajustada pela dose média de 306 ± 73 nanogramas/mL foi observada em uma a três horas.

A meia-vida de eliminação da fase terminal da clorambucila variou de 1,3 a 1,5 hora e a da PAAM foi de aproximadamente 1,8 hora. O nível de excreção renal da PAAM ou da clorambucila inalteradas é muito baixo; menos de 1% da dose administrada de cada um desses fármacos é excretada na urina em 24 horas, com o restante da dose sendo eliminado principalmente na forma de derivados mono-hidróxidos e di-hidróxidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Leukeran®** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo em vista a gravidade das indicações, não há contraindicação absoluta para o uso de **Leukeran®**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Leukeran® é um agente citotóxico ativo, para uso apenas sob a supervisão de médicos experientes na administração destes agentes.

A imunização com vacinas contendo micro-organismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Assim, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com micro-organismos vivos nesses pacientes.

Monitoramento

Como **Leukeran®** pode produzir supressão irreversível da medula óssea, o hemograma deve ser cuidadosamente monitorado nos pacientes em tratamento.

Nas doses terapêuticas, **Leukeran®** deprime os linfócitos e tem um efeito menor sobre a contagem de neutrófilos e plaquetas e sobre os níveis de hemoglobina.

Não é necessário descontinuar o uso de **Leukeran®** ao primeiro sinal de queda de neutrófilos, mas é preciso lembrar que a queda pode continuar por 10 dias ou mais após a última dose.

Leukeran® não deve ser administrado a pacientes recentemente submetidos à radioterapia ou que tenham recebido outros agentes citotóxicos.

Quando houver infiltração linfocítica da medula óssea ou se esta estiver hipoplásica, a dose diária não deve exceder 0,1 mg/kg de peso corporal.

Crianças com síndrome nefrótica, pacientes para os quais se tenha prescrito esquemas posológicos intermitentes de altas doses e pacientes com histórico de distúrbio convulsivo devem ser cuidadosamente monitorados após a administração de **Leukeran®**, já que o risco de convulsões pode ser maior nesses pacientes.

Uso em populações especiais

Idosos: não há dados disponíveis sobre o uso de **Leukeran®** em pacientes idosos.

Crianças: **Leukeran®** pode ser usado no tratamento da doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin em crianças. Os esquemas posológicos são similares aos utilizados para adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados da interferência de clorambucila na habilidade para realizar tarefas que requerem critério, capacidade motora e cognitiva.

Gravidez e lactação

A clorambucila pode causar supressão da função ovariana, e relatou-se ocorrência de amenorreia após tratamento com a droga.

Sempre que possível, deve-se evitar o uso de clorambucila na gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. A clorambucila só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o bebê.

Assim como ocorre com toda terapia citotóxica, cuidados contraceptivos adequados devem ser adotados quando um dos parceiros estiver fazendo uso de clorambucila.

Mulheres recebendo clorambucila não devem amamentar.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Teratogenicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade e reprodução

Assim como outros agentes citotóxicos, a clorambucila é potencialmente teratogênica.

Foi demonstrado que a clorambucila causa danos em cromátides e/ou cromossomos humanos.

Neoplasias hematológicas secundárias agudas (especialmente leucemia e síndrome mielodisplásica) têm sido reportadas, particularmente após tratamentos de longo prazo (ver Reações adversas).

Uma comparação de pacientes com câncer de ovário que receberam agentes alquilantes com um grupo que não recebeu, mostrou que o uso destes agentes, incluindo clorambucila, aumentou significativamente a incidência de leucemia aguda.

Tem sido relatado o desenvolvimento de leucemia mielógena aguda em um pequeno grupo de pacientes que recebem clorambucila como terapia adjuvante de longo prazo para o tratamento de câncer de mama.

O risco leucemogênico deve ser avaliado em comparação com o benefício terapêutico potencial ao se considerar o uso de clorambucila.

Tem-se observado azoospermia como resultado da terapia com clorambucila. Entretanto, estima-se que a dose total necessária seja, no mínimo, de 400 mg. Graus variados de recuperação da espermatogênese têm sido observados em pacientes com linfoma após tratamento com clorambucila com doses totais de 410 a 2.600 mg.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando todos os cuidados para o diagnóstico precoce e o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é recomendada a vacinação com micro-organismos vivos em indivíduos imunodeficientes (ver Advertências e Precauções).

Análogos de nucleosídeos de purina (como fludarabina, pentostatina e cladribina) levam a um aumento da citotoxicidade da clorambucila *in vitro*. Contudo, o significado clínico desses achados é desconhecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido revestido, redondo, de cor marrom.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Leukeran® é administrado por via oral e deve ser tomado diariamente, com o estômago vazio (pelo menos uma hora antes ou três horas após as refeições).

O manuseio dos comprimidos de **Leukeran®** deve seguir diretrizes para manuseio de drogas citotóxicas de acordo com as recomendações ou legislações locais.

Desde que a cobertura externa do comprimido esteja intacta, não há risco no manuseio dos comprimidos de **Leukeran®**. Os comprimidos de **Leukeran®** não devem ser partidos.

Posologia

A literatura médica pertinente deve ser consultada para verificação de detalhes sobre os esquemas de tratamento usados.

Adultos

Doença de Hodgkin: usado como agente único no tratamento paliativo em estágios avançados da doença, a dose típica é de 0,2 mg/kg/dia, durante quatro a oito semanas.

Leukeran® normalmente é incluído em tratamento combinado, e vários esquemas posológicos são utilizados. **Leukeran®** também tem sido usado como alternativa à mostarda nitrogenada, com menor toxicidade, mas com resultados terapêuticos semelhantes.

Linfoma não-Hodgkin: usado como único agente terapêutico, a dose usual é de 0,1-0,2 mg/kg/dia, por quatro a oito semanas, inicialmente. Em seguida, o tratamento de manutenção é administrado com doses diárias reduzidas ou séries de tratamentos intermitentes.

Leukeran® é útil para o controle de pacientes com linfoma linfocítico difuso avançado e em casos de recidiva após radioterapia. Não há nenhuma diferença significativa no índice global de resposta obtido com a clorambucila, quer como agente único, quer em quimioterapia combinada, em pacientes com linfoma linfocítico avançado não-Hodgkin.

Leucemia linfocítica crônica: o tratamento com **Leukeran®** é normalmente iniciado após o paciente ter desenvolvido sintomas ou quando começam a surgir evidências de comprometimento da função da medula óssea (mas não insuficiência da medula), confirmadas através do hemograma (de sangue periférico).

Inicialmente, **Leukeran®** é administrado em dose de 0,15 mg/kg/dia, até que a contagem total de leucócitos tenha caído para 10.000 por μ L. O tratamento deve ser reiniciado quatro semanas após o primeiro ciclo de terapia e prosseguir com doses de 0,1 mg/kg/dia.

Em certo número de pacientes, normalmente após dois anos de tratamento, a contagem de leucócitos sanguíneos é reduzida até a faixa normal, o baço e os gânglios linfáticos tornam-se impalpáveis e a proporção de linfócitos na medula óssea é reduzida para menos de 20%. Pacientes com evidência de insuficiência da medula óssea devem primeiramente ser tratados com prednisona, e deve-se obter evidente recuperação da medula antes de se iniciar o tratamento com **Leukeran®**.

O tratamento intermitente com altas doses foi comparado com **Leukeran®** administrado diariamente, mas não se observou diferença significativa na resposta terapêutica ou na frequência de efeitos colaterais entre os dois grupos de tratamento.

Macroglobulinemia de Waldenström: para esta indicação, **Leukeran®** é o tratamento de eleição.

Recomendam-se doses iniciais de 6-12 mg diariamente, até que ocorra leucopenia, seguidas de 2-8 mg diários indefinidamente.

Crianças

Leukeran® pode ser usado no tratamento da Doença de Hodgkin e do Linfoma não-Hodgkin em crianças. Os esquemas posológicos são similares aos utilizados para adultos.

Populações especiais:

Insuficiência renal: Não são necessários ajustes posológicos para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: Deve-se administrar rigorosamente os pacientes com insuficiência hepática e pesquisar a presença de sinais e sintomas de toxicidade. Uma vez que a clorambucila é metabolizada primariamente no fígado, deve-se considerar a redução da dose em caso de insuficiência hepática grave. Contudo, não existem dados suficientes para que sejam feitas recomendações sobre uma posologia específica para pacientes com insuficiência hepática.

Este comprimido não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não existem dados clínicos recentes que possam fundamentar a determinação da frequência dos eventos adversos com o uso da clorambucila. A incidência de eventos adversos pode variar dependendo da dose recebida e também se a clorambucila é administrada em combinação com outros agentes terapêuticos.

Reações muito comuns (>1/10): leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia ou supressão da medula óssea.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): neoplasias hematológicas secundárias agudas (especialmente leucemia e síndrome mielodisplásica), particularmente após tratamentos prolongados; anemia; convulsões em crianças com síndrome nefrótica; perturbações gastrintestinais, como náuseas e vômitos, diarreia e ulceração bucal.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): *rash* cutâneo.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): reações alérgicas como urticária e edema angioneurótico, depois da dose inicial ou subsequentes; Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (raramente tem sido relatada progressão do *rash* cutâneo para Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica); convulsões* focais ou generalizadas em crianças e adultos recebendo doses diárias terapêuticas ou recebendo esquemas de altas doses de clorambucila; hepatotoxicidade, icterícia; febre medicamentosa.

*Pacientes com história de convulsões podem ser particularmente suscetíveis

Reações muito raras (<1/10.000): falência irreversível da medula óssea (embora a supressão da medula óssea ocorra frequentemente, é geralmente reversível se o uso de clorambucila for suspenso em tempo hábil); transtornos de movimento, incluindo tremor, distonia e mioclonia não-associada a convulsões; nefropatia periférica; cistite estéril; fibrose pulmonar intersticial, pneumonia intersticial.

Ocasionalmente, tem sido relatada fibrose pulmonar intersticial grave em pacientes com leucemia linfocítica em terapia prolongada com clorambucila. A fibrose pulmonar pode ser reversível com a suspensão da clorambucila.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: pancitopenia reversível foi o principal achado após superdosagem de clorambucila administrada inadvertidamente. Também ocorreu toxicidade neurológica, desde comportamento agitado e ataxia até múltiplas crises tônico-clônicas generalizadas.

Tratamento: como não há antídoto conhecido, o quadro sanguíneo deve ser monitorado com cuidado e devem ser instituídas medidas gerais de suporte, juntamente com transfusões sanguíneas adequadas, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0208

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Excella GmbH Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Alemanha

Importado, embalado e registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Leukeran_comrev_101070208_GDS16.IPI05.P05_VPS02

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/04/2013

