

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 PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Leukeran® contém:

clorambucila2mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose anidra, sílica anidra coloidal, ácido esteárico, Opadry® Brown (hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e macrogol), água purificada e etanol 96%

q.s.p. 1 comprimido

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 clorambucila (proporção das taxas de morte para quimioterapia combinada versus clorambucila = 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 clorambucila.

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 clorambucila apresente efeitos similares sobre a sobrevida.

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, clorambucila e prednisona) representa um esquema quimioterápico eficaz e bem tolerado, sendo provavelmente uma alternativa para o regime mais tóxico CHOP, especialmente em pacientes idosos.

Clorambucila 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 Waldenstrom (MW). Clorambucila oral diária e intermitente é igualmente eficaz. Diversos protocolos de quimioterapia com fármacos associados foram utilizados na MW não tratada anteriormente, inclusive no protocolo CMP (clorambucila/melfalana/prednisona).

Clorambucila 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). Clorambucila proporciona resposta em até 75% dos pacientes com MW sintomáticos, porém respostas completas são raras.

O estudo demonstrou que a taxa de resposta ao clorambucila 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 clorambucila é utilizado isoladamente ou associado a glicocorticoides ou doxorubicina. Este estudo confirma claramente uma resposta repetida ao clorambucila. Dos nossos pacientes que necessitaram de terapia secundária, 50% apresentaram resposta quando tratados com clorambucila. Seis dentre 13 destes haviam sido tratados anteriormente com clorambucila. Uma taxa similar (50%) foi observada quando clorambucila foi utilizado na recidiva subsequente.

Estudos anteriores demonstraram que clorambucila 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 clorambucila, vimblastina, procarbazina e prednisolona. Apenas 7% dos pacientes não responderam ao tratamento. A taxa de remissão completa de 75 a 70% compara-se bem com a taxa de remissão completa de 76 a 60% anteriormente relatada por nós em relação à MVPP (mustina, vimblastina, procarbazina e prednisona).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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).

Efeitos Farmacodinâmicos

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 à: 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

Absorção

A clorambucila é bem absorvida por difusão passiva pelo trato gastrointestinal, sendo mensurável dentro de 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.

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 $C_{m\acute{a}x}$, reduziu a concentração plasmática máxima em mais de 50% e diminuiu a AUC média ($0 - \infty$) em aproximadamente 27% (ver Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

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

Metabolismo

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 glutathione, 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 ($C_{m\acute{a}x}$) ajustada pela dose média de 306 ± 73 nanogramas/mL foi observada dentro de 1 a 3 horas.

Eliminação

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 monohidróxidos e di-hidróxidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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.

Imunização

A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunocomprometidos. Deste modo, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microorganismos vivos nesses pacientes.

Monitoramento

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

A dose total na região de 6,5mg/kg de peso corpóreo está associada com risco de dano irreversível na medula óssea.

Nas dosesterapêuticas, Leukeran® deprime oslinfócitos 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.

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.

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

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.

Lactose

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapplactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento, pois Leukeran® apresenta lactose em sua composição.

Transplante autólogo de células tronco

Pacientes que potencialmente receberão transplante autólogo de células tronco não devem ser usar

Leukeran® a longo prazo.

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.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

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

Tem-se observado azoospermia como resultado da terapia com clorambucila. Entretanto, estimase 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 400 a 2.600 mg.

Gravidez

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 feto.

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

Lactação

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.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Leukeran® mostrou que pode causar danos no cromátide ou danos cromossômicos no homem.

Foram reportadas neoplasias hematológicas secundárias agudas, incluindo leucemia e síndrome mielodisplásica, particularmente após tratamentos prolongados.

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

Leucemia mieloide aguda foi relatada em uma pequena proporção de pacientes que receberam clorambucila como terapia adjuvante de longo prazo para o câncer de mama.

O risco leucemogênico deve ser ponderado em relação ao potencial benefício terapêutico quando se considera o uso do clorambucil.

Assim como outros agentes citotóxicos, a clorambucila é mutagênica em testes de genotoxicidade in vitro e in vivo e é carcinogênica em animais e humanos.

Toxicologia reprodutiva

Em ratos, a clorambucila demonstrou ser danosa à espermatogênese e causou atrofia testicular.

Teratogenicidade

Assim como outros agentes citotóxicos, Leukeran® é potencialmente teratogênico.

De acordo com dados não-clínicos, a clorambucila demonstrou induzir anomalias no desenvolvimento, como rabo encurtado ou retorcido, microcefalia e exencefalia, anormalidades digitais incluindo anormalidades ectro-, braqui-, sin- e polidactilia e osso longo, tais como redução de comprimento, ausência de um ou mais componentes, ausência total de sítios de ossificação no embrião de camundongos e ratos após uma única administração oral de 4 a 20 mg/kg.

A clorambucila também demonstrou induzir anomalias renais na descendência de ratos após uma única injeção intraperitoneal de 3 a 6 mg/kg.

Farmacocinética cerebral e plasmática

Após a administração de clorambucila marcada com C14 em ratos, as concentrações mais altas de material radioativo foram encontradas no plasma, fígado e rins. Apenas uma pequena concentração foi medida no tecido cerebral de ratos após a administração intravenosa de clorambucila.

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

Imunização utilizando vacina contendo microorganismos vivos não é recomendada em pacientes imunocomprometidos.

Análogos de nucleosídeos de purina (como fludarabina, pentostatina e cladribina) levam a um aumento da citotoxicidade da clorambucila *ex vivo*. 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, como agente único, ou 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 (contagem 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 μL . O tratamento deve ser reiniciado quatro semanas após o final do 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 aumentado 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 prednisolona, e evidência da regeneração da medula deve ser obtida 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

Leukeran® é o primeiro medicamento de escolha para esta indicação.

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

Populações especiais

Insuficiência renal

Ajuste de dose não é considerado necessário para pacientes com insuficiência renal. Os pacientes com evidência de insuficiência da função renal devem ser monitorados com cuidado, uma vez que são propensos a mielossupressão adicional associada à azotemia.

Insuficiência hepática

Os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto quanto 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 severa.

Contudo, não existem dados suficientes para que sejam feitas recomendações sobre uma posologia específica para pacientes com insuficiência hepática.

Idosos

Não foram realizados estudos específicos em pacientes idosos. No entanto, deve ser considerado o monitoramento da função renal ou hepática e deve-se ter cautela em caso de insuficiência grave.

Enquanto estudos clínicos não revelaram diferenças relacionadas à idade na resposta, normalmente, a dose do fármaco deve ser titulada

em pacientes idosos, iniciando a terapia no limite inferior da faixa de doses.

Crianças

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

Este comprimido não deve ser partido 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.

A convenção abaixo tem sido utilizada para a classificação da frequência das reações adversas:

Muito comum $\geq 1/10$ ($>10\%$), Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($>1\%$ e $<10\%$), Incomum $\geq 1/1000$ e $<1/100$ ($>0,1\%$ e $<1\%$), Rara $\geq 1/10000$ e $<1/1000$ ($>0,01\%$ e $<0,1\%$), Muito rara $<1/10000$ ($<0,01\%$), Desconhecido (não pode ser estimada pelos estudos disponíveis).

Classificação System Organ Class	Frequência	Reação Adversa
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cisto e pólipos)	Comum	Neoplasias hematológicas secundárias agudas (especialmente leucemia e síndrome mielodisplásica), particularmente após tratamentos prolongados.

Distúrbios do sangue e sistema linfático	Muito comum	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia ou supressão da medula óssea.
	Comum	Anemia.
	Muito raro	Falência irreversível da medula óssea.
Distúrbios do sistema imune	Raro	Hipersensibilidade, como urticária e edema angioneurótico, após dose inicial ou subsequente.
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Convulsão em crianças com síndrome nefrótica.
	Raro	Convulsões parciais e/ou generalizadas em crianças e adultos recebendo dosagem diária terapêutica ou recebendo esquemas intermitentes de altas doses de clorambucila.
	Muito raro	Transtornos de movimento, incluindo tremor, espasmo muscular e mioclonia na ausência de convulsões. Neuropatia periférica.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito raro	Fibrose pulmonar intersticial ³ , pneumonia intersticial.
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea, vômito e diarreia e ulceração na boca.
Distúrbios hepatobiliares	Raro	Hepatotoxicidade, icterícia.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção cutânea
	raro	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
Distúrbios renais e urinários	Muito raro	Cistite estéril.
Distúrbios mamários e do sistema reprodutor	Desconhecido	Azoospermia e amenorreia.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Raro	Pirexia.

1. Apesar da supressão da medula óssea ocorrer frequentemente, este evento é usualmente reversível se a clorambucila for retirada cedo o bastante.

2. Pacientes com histórico de convulsões podem ser particularmente suscetíveis.

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

4. Tem sido relatada progressão da erupção cutânea para condições graves, como Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Sinais e Sintomas

Pancitopenia reversível foi o principal achado após superdosagem de clorambucila. Também ocorreu toxicidade neurológica, variando desde comportamento agitado e ataxia até múltiplas crises convulsivas.

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.

Gerenciamento adicional deve ser realizado conforme clinicamente indicado ou de acordo com o recomendado pelos centros nacionais de controle de envenenamento, caso disponível.

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