

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Leukeran® comprimidos



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 PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

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

*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%.

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.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 clorambucila 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, 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.²

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 Waldenström (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).³

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.⁴

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 glicocorticóides 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.⁵

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, procarbazona 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 66% 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 Waldenström's macroglobulinemia. Clinical Lymphoma, 5(3): 155-162, 2004.

4. CHEN, CI. Treatment for Waldenström's macroglobulinemia. Annals of Oncology, 15: 550-558, 2004.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Leukeran® comprimidos



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 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 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 $C_{\max}$, reduziu a concentração plasmática máxima em mais de 50% e diminuiu a AUC média (0- ∞) 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, primariamente 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 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 $\pm$ 73 nanogramas/mL foi observada em uma a três 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 mono-hidróxidos 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.

Reações na Pele

O tratamento contínuo com clorambucila deve ser considerado em caso de desenvolvimento de *rash*, uma vez que houve relatos de Síndrome de Stevens-Johnson em pacientes recebendo clorambucila.

Imunização

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.

Supressão da medula óssea

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Leukeran® comprimidos



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 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® deve ser utilizado somente com cautela em pacientes com depressão na função da medula óssea ou infiltração linfocítica nesta.

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.

Radioterapia e outros agentes citotóxicos

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

Aumento no risco de convulsões

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 glicose, deficiência de Lapp-lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

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

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, 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.

Gravidez

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

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.

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.

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 e tem se mostrado teratogênica em animais. A possibilidade de efeito similar em humanos deve ser considerado ao planejar o manejo do paciente a longo prazo.

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.

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Leukeran® comprimidos



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 (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 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 prednisolona, 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.

Populações especiais

Insuficiência renal

A clorambucila tem uma excreção renal extremamente baixa, portanto, esta não é considerada uma via importante de eliminação da clorambucila. No entanto, nenhum estudo formal foi realizado para avaliar os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética da clorambucila.

Insuficiência hepática

Os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto para 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.

Idosos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Leukeran® comprimidos



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.

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.

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 gastrointestinais, 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) (ver Advertências e Precauções); 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; neuropatia 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

Sinais e Sintomas: pancitopenia reversível foi o principal achado após superdosagem de clorambucila. 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

Nürnberg Strasse 12, 90537 Feucht, Alemanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Leukeran_COM_REV_NCDS01_L0680



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/10/2015.



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 PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

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

*celulose microcristalina, lactose anidra, dióxido de silício, ácido esteárico, Opadry® Brown (hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e macrogol), água purificada e etanol 96%.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Leukeran® pertence a um grupo de medicamentos chamados de citotóxicos e apresenta como substância ativa a clorambucila, utilizada para o tratamento de alguns tipos de câncer e algumas desordens do sangue.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Leukeran®** é contraindicado para pacientes com alergia conhecida a clorambucila ou a qualquer outro componente do medicamento.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Informe seu médico caso você:

- Tenha tido anteriormente alguma reação alérgica ao **Leukeran®**, a clorambucila ou a qualquer outro componente do medicamento (ver Composição);
- Tenha sido recentemente vacinado ou esteja planejando se vacinar;
- Tenha apresentado ou apresente uma baixa contagem de células ou elementos do sangue;
- Esteja usando fenilbutazona;
- Tenha se submetido recentemente ou esteja no momento fazendo quimioterapia ou radioterapia. **Leukeran®** não deve ser administrado a pacientes recentemente submetidos à radioterapia ou que tenham recebido outros agentes citotóxicos;
- Tenha sofrido ou sofra tremores generalizados (abalos) ou convulsões;
- Esteja grávida, planejando engravidar ou amamentando;



- Observe lesões ou reações na pele;
- Tenha sido submetido à radioterapia recentemente ou tenha recebido outro agente citotóxico.

Aumento no risco de convulsões

Crianças com síndrome nefrótica (doença renal degenerativa), pacientes em esquemas posológicos intermitentes de altas doses e pacientes com histórico de convulsão 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 glicose, deficiência de Lapp-lactase or má-absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

Enquanto você estiver fazendo uso de **Leukeran®**, seu médico irá solicitar exames de sangue (hemogramas) para cuidadosa monitoração/ acompanhamento. Isso servirá para checar a contagem de células e outros elementos sanguíneos e saber se a dose precisa ou não ser alterada.

Caso você necessite passar por algum procedimento cirúrgico, avise seu médico que você está fazendo uso de **Leukeran®**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados em relação à influência de **Leukeran®** na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Informe seu médico se durante o tratamento ou logo depois que ele terminar ocorrer gravidez, ou se estiver amamentando. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de clorambucila na gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Assim como em toda quimioterapia citotóxica, tome precauções contraceptivas adequadas para evitar a gravidez caso você ou seu parceiro estejam fazendo uso de **Leukeran®**. Mulheres recebendo **Leukeran®** não devem amamentar. A clorambucila só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto.

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

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.

Interações medicamentosas

Não é recomendada a vacinação com alguns tipos de vacina em indivíduos imunodeficientes. Caso tenha sido recentemente vacinado ou esteja planejando se vacinar, converse com o seu médico. Avise seu médico se você estiver utilizando fenilbutazona.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

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

Fale com seu médico, pois o manuseio dos comprimidos de **Leukeran®** deve seguir normas para manuseio de drogas citotóxicas, de acordo com recomendações ou legislações locais.

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

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água. Os comprimidos de **Leukeran®** não devem ser partidos.

Posologia

Seu médico irá definir o melhor tratamento para você. A dose de **Leukeran®** é muito variável e pode ser alterada de tempos em tempos pelo seu médico.

Adultos

Doença de Hodgkin: usado como único medicamento no tratamento paliativo (para melhor qualidade de vida dos pacientes) 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 com outros medicamentos e vários esquemas posológicos são utilizados. **Leukeran®** também tem sido usado como alternativa à mostarda nitrogenada, com menor toxicidade e resultados terapêuticos semelhantes.

Linfoma não-Hodgkin: usado como único medicamento, 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 (não contínuos).

Leukeran® é útil para o controle de pacientes com linfoma linfocítico difuso avançado e em casos de retorno da doença após radioterapia. Não há qualquer diferença significativa na resposta obtida com a clorambucila usada como agente único ou na quimioterapia combinada, em pacientes com linfoma linfocítico avançado não-Hodgkin.

Leucemia linfocítica crônica: normalmente, seu médico iniciará o tratamento com **Leukeran®** após você ter desenvolvido sintomas ou quando o resultado do hemograma (exame de sangue) mostra comprometimento da função da medula óssea (mas não insuficiência da medula).

Inicialmente, **Leukeran®** é administrado em doses de 0,15 mg/kg/dia, até que seu médico determine. O tratamento deve ser reiniciado quatro semanas após o primeiro ciclo de terapia e prosseguir com doses de 0,1 mg/kg/dia.

Em um grupo de pacientes, normalmente após dois anos de tratamento, a contagem de leucócitos (células de defesa do sangue) 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%.

Caso você tenha alguma insuficiência na medula óssea, seu médico poderá recomendar o tratamento com prednisolona antes de iniciar o tratamento com **Leukeran®**.



Macroglobulinemia de Waldenström: para esta indicação, as doses iniciais de **Leukeran®** são de 6-12 mg diariamente. Depois, seu médico poderá alterar para 2-8 mg diários indefinidamente.

Populações Especiais

Insuficiência renal (rins):

A via renal (pelos rins) não é considerada uma via importante de eliminação da clorambucila. No entanto, nenhum estudo formal foi realizado para avaliar os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética da clorambucila.

Insuficiência hepática (fígado): O médico irá monitorar rigorosamente os pacientes com insuficiência hepática e pesquisar a presença de sinais e sintomas de toxicidade. 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.

Idosos

Não foram realizados estudos específicos em pacientes idosos. No entanto, o médico irá considerar o monitoramento da função renal ou hepática e ter cautela em caso de insuficiência grave.

Crianças

Leukeran® pode ser usado no tratamento da doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin em crianças. As doses utilizadas são similares às dos adultos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma dose, avise seu médico. Não dobre sua próxima dose.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações muito comuns (ocorrem em 10 % dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia (diminuição no número de leucócitos - células de defesa do sangue); neutropenia (diminuição no número de neutrófilos - tipo de célula de defesa do sangue); trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas - elementos responsáveis pela coagulação do sangue); pancitopenia (diminuição global dos elementos do sangue: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas); supressão da medula óssea (a medula deixa de produzir as células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10 % dos pacientes que utilizam este medicamento): formas secundárias de câncer no sangue (especialmente leucemia e síndrome mielodisplásica), principalmente após tratamentos prolongados; anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue); convulsões em crianças com síndrome nefrótica (problemas nos rins); perturbações gastrointestinais como enjoos, vômitos, diarreia e aftas.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1 % dos pacientes que utilizam este medicamento): *rash* cutâneo (reações alérgicas na pele, com presença de manchas avermelhadas).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1 % dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas como urticária e edema angioneurótico; síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (erupções graves na pele, com formação de bolhas e descamação); convulsões; hepatotoxicidade (toxicidade no fígado); icterícia (doença causada pelo excesso de bilirrubina no sangue, e que caracteriza-se pela coloração amarelada da pele); febre medicamentosa.



Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): falência irreversível da medula óssea; transtornos do movimento (incluindo tremor, contorções e abalos musculares não associados a convulsões); cistite não-infecciosa (inflamação da bexiga); doenças nos rins; problemas no pulmão, como pneumonia e fibrose (espessamento do tecido pulmonar).

Informe seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Caso você ingira uma quantidade maior do que a recomendada, procure socorro médico imediatamente. A superdosagem de clorambucila foi associada com casos de pancitopenia (deficiências dos três elementos celulares do sangue: glóbulos vermelhos e brancos e plaquetas) e toxicidade neurológica.

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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 N° 18.875

Fabricado por: Excella GmbH

Nürnberg Strasse 12, 90537 Feucht, Alemanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Leukeran_COM_REV_NCDS01_L0680



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/10/2015.