

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leukeran 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg del principio activo clorambucilo.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 2 mg de Leukeran contiene 68 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Leukeran está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, ciertas formas de linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia de Waldenström.

4.2 Posología y forma de administración

Deberá consultarse la documentación pertinente para obtener información detallada sobre las pautas del tratamiento empleadas.

Leukeran es un agente citotóxico activo para su uso solamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la administración de este tipo de agentes.

Posología

Adultos

Enfermedad de Hodgkin

En monoterapia en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada la dosis habitual es de 0,1-0,2 mg/kg/día durante 4-8 semanas.

Leukeran se utiliza habitualmente en terapia combinada, habiéndose utilizado diferentes regímenes. Leukeran se ha utilizado como alternativa a la mostaza nitrogenada, con una menor toxicidad.

Linfoma no Hodgkin

En monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 0,1-0,2 mg/kg/día inicialmente durante 4-8 semanas, seguida de una terapia de mantenimiento, ya sea con una dosis diaria menor o con ciclos de tratamiento intermitentes. Leukeran es útil en el tratamiento de pacientes con linfoma linfocítico difuso y de pacientes con recaída tras la radioterapia. No se han observado diferencias significativas en la tasa global de respuesta con clorambucilo en monoterapia o en terapia combinada en pacientes con linfoma linfocítico no Hodgkin avanzado.

Leucemia linfocítica crónica

El tratamiento con Leukeran generalmente se inicia después de que el paciente ha desarrollado síntomas o cuando hay evidencia de afectación de la función de médula ósea (pero no fracaso medular), según los resultados del hemograma en sangre periférica. Inicialmente, Leukeran se administra a una dosis de 0,15 mg/kg/día hasta que la cifra total de leucocitos se haya reducido a 10.000 por μ l. Puede reanudarse el tratamiento cuatro semanas después del fin del primer ciclo y continuarse a una dosis de 0,1 mg/kg/día.

En algunos pacientes, generalmente después de dos años de tratamiento, el recuento de leucocitos vuelve a niveles normales, la esplenomegalia y las adenopatías previas se hacen impalpables y el porcentaje de linfocitos en médula ósea se reduce a menos del 20%. Los pacientes con insuficiencia de la médula ósea deben tratarse en primer término con prednisolona y no comenzar el tratamiento con Leukeran hasta que se observen signos de regeneración medular. Se ha comparado la administración intermitente a dosis altas de Leukeran frente a su administración diaria, pero sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la respuesta terapéutica o la frecuencia de los efectos secundarios.

Macroglobulinemia de Waldenström

Leukeran es uno de los tratamientos de elección en esta indicación. La dosis de inicio recomendada es de 6-12 mg al día hasta que se observe leucopenia y, a continuación, 2-8 mg al día de forma indefinida.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Leukeran puede utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y de linfoma no Hodgkin de la población pediátrica, con pautas de tratamiento similares a las de los adultos.

Personas de edad avanzada

Aunque no se han llevado a cabo estudios específicos en esta población, se recomienda controlar la función renal y hepática y tener precaución en caso de afectación importante. Si bien en los ensayos clínicos no hubo diferencias relacionadas con la edad en cuanto a la respuesta, la dosificación del medicamento deberá ajustarse en pacientes de edad avanzada, iniciando el tratamiento, normalmente, en el rango inferior de dosificación.

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal evidente deben ser controlados estrechamente ya que son propensos a la mielosupresión adicional asociada con azotemia.

Insuficiencia hepática

Debe controlarse estrechamente la presencia de signos y síntomas de toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática. Clorambucilo se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave. Sin embargo, no existen datos suficientes para proporcionar una recomendación específica de la posología en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Los comprimidos de Leukeran se deben tomar una vez al día por vía oral con el estómago vacío (al menos una hora antes o tres horas después de las comidas).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberá evaluarse la continuación del tratamiento con Leukeran en caso de exantema, ya que se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson en pacientes tratados con clorambucilo (ver sección 4.8).

La inmunización con vacunas de microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos, por lo que no se recomiendan estas vacunas.

Los pacientes que puedan ser sometidos a un autotrasplante de células madre no deben ser tratados a largo plazo con clorambucilo.

Manejo seguro de Leukeran comprimidos

Ver sección 6.6.

Controles

Dado que Leukeran podría producir una supresión irreversible de la médula ósea, se recomienda la práctica frecuente de hemogramas en los pacientes en tratamiento.

A dosis terapéuticas, Leukeran reduce los linfocitos y ejerce un menor efecto sobre los neutrófilos y las plaquetas y sobre los niveles de hemoglobina. No se precisa la suspensión de Leukeran al primer signo de reducción de los neutrófilos, pero debe tenerse presente que la reducción puede continuar durante 10 días o más después de la última dosis.

Leukeran no debe administrarse a pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia u otros agentes citotóxicos.

En caso de infiltración linfocítica de la médula ósea o de médula ósea hipoplásica, la dosis diaria no deberá superar los 0,1 mg/kg de peso corporal.

Población pediátrica con síndrome nefrótico,

Los pacientes en tratamiento con regímenes de pulsos altos y los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos deberán controlarse estrechamente tras la administración de Leukeran, ya que podrían presentar un mayor riesgo de convulsiones.

Insuficiencia renal

Los pacientes con evidencia de afectación de la función renal deberán controlarse estrechamente, ya que presentan tendencia a mielosupresión adicional asociada a hiperazoemia.

Insuficiencia hepática

El metabolismo de Leukeran se encuentra aún en investigación, por lo que se recomienda considerar la reducción de la dosis en los pacientes con disfunción hepática de índole mayor.

Mutagenia y Carcinogenia

Leukeran ha mostrado provocar lesión de cromátides o cromosomas en el hombre.

Se han descrito neoplasias malignas secundarias, por lo común, neoplasias hematológicas secundarias agudas (en especial, leucemia y síndrome mielodisplásico), en especial tras el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8).

Un estudio comparativo entre pacientes con cáncer de ovario tratadas o no con agentes alquilantes demostró que el empleo de alquilantes, incluido Leukeran, había aumentado significativamente la incidencia de leucemia aguda.

Se ha descrito la presentación de leucemia mielógena aguda en un pequeño porcentaje de pacientes con Leukeran como tratamiento adyuvante a largo plazo de un cáncer de mama.

Al considerar el uso de Leukeran, deberá sopesarse el riesgo leucemógeno frente al beneficio terapéutico potencial.

Leukeran contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomiendan las vacunas de microorganismos vivos en los pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

En los pacientes en tratamiento con fenilbutazona podría precisarse la reducción de la dosis de Leukeran.

Los análogos del nucleósido purina (tales como fludarabina, pentostatina y cladribina) aumentan la citotoxicidad de clorambucilo *ex vivo*; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si es posible, deberá evitarse el uso Leukeran durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre. En casos aislados, deberá considerarse el riesgo potencial para el efecto frente al beneficio esperado para la madre.

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se recomiendan las precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquier miembro de la pareja está recibiendo Leukeran.

Lactancia

Las madres en tratamiento con Leukeran no deben amamantar.

Fertilidad

Se ha notificado que Leukeran puede dar lugar a la supresión de la función ovárica y producir amenorrea tras su administración.

Aunque se han observado casos de azoospermia como consecuencia del tratamiento con Leukeran, se calcula que es necesaria una dosis total de como mínimo 400 mg.

Se han observado distintos grados de recuperación de la espermatogénesis en pacientes con linfoma tras el tratamiento con Leukeran a una dosis total de 410-2600 mg.

Teratogenicidad

Al igual que otros agentes citotóxicos, Leukeran es potencialmente teratogénico (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos.

4.8 Reacciones adversas

Se carece de documentación clínica actual sobre este producto que pueda utilizarse para determinar la frecuencia de sus reacciones adversas, que pueden variar en incidencia dependiendo de la dosis recibida y también de si se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Efectos secundarios
------------------	---------------------

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Neoplasias malignas hematológicas secundarias agudas (en especial, leucemia y síndrome mielodisplásico), particularmente después del tratamiento a largo plazo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o supresión de médula ósea ¹ .
	Frecuentes	Anemia.
	Muy raras	Fallo irreversible de la médula ósea.
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Hipersensibilidad, como urticaria o edema angioneurótico, tras la administración inicial o repetida. (Ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones en la población pediátrica con síndrome nefrótico.
	Raras	Convulsiones ² , focales y/o generalizadas en niños y adultos con dosis diarias terapéuticas o pautas de pulso alta de clorambucilo.
	Muy raras	Trastornos del movimiento, como temblor, fasciculaciones y mioclonia sin convulsiones. Neuropatía periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Fibrosis pulmonar intersticial ³ , neumonía intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Problemas gastrointestinales, como náuseas y vómitos, diarrea y úlceras orales.
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Raras	Hepatotoxicidad, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Exantema.
	Raras	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica ⁴ . (Ver Trastornos del sistema inmunitario)
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Cistitis estéril.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Desconocida	Amenorrea, azoospermia.
Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración	Raros	Pirexia.

1. Aunque la supresión de la médula ósea es frecuente, por lo general es reversible si Leukeran se retira a tiempo.
2. Podrían ser especialmente susceptibles los pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.
3. En ocasiones, se ha señalado fibrosis pulmonar intersticial severa en pacientes con leucemia linfocítica crónica en tratamiento prolongado con Leukeran. No obstante, puede revertir al suspender la administración de Leukeran.
4. Se ha notificado exantema cutáneo que progresa a cuadros graves, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

La pancitopenia reversible fue el primer hallazgo de las sobredosis inadvertidas de Leukeran. También se ha descrito toxicidad neurológica, abarcando desde agitación y ataxia hasta múltiples ataques de gran mal.

Tratamiento

Dado que no hay antídoto conocido, deberá vigilarse estrechamente el hemograma e instituir medidas generales de soporte, junto con transfusiones apropiadas si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásticos e inmunomoduladores, agentes alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA02.

Mecanismo de acción

El clorambucilo es un derivado de una mostaza nitrogenada aromática que actúa como agente alquilante bifuncional. Además de la interferencia con la replicación del ADN, clorambucilo induce la apoptosis celular a través de la acumulación de p53 citosólica y la subsiguiente activación de un promotor de la apoptosis (Bax).

Efectos farmacodinámicos

El efecto citotóxico de Leukeran se debe tanto al clorambucilo como a su metabolito principal, mostaza de ácido fenilacético (ver sección 5.2).

Mecanismo de resistencia

Clorambucilo es un derivado de la mostaza nitrogenada aromática y la resistencia a las mostazas nitrogenadas se ha señalado como secundaria para: alteraciones en el transporte de estos agentes y sus metabolitos a través de varias proteínas multirresistentes, alteraciones en la cinética del entrecruzamiento del ADN formado por estos agentes y cambios en apoptosis y actividades de reparación del ADN alterado. Clorambucilo no es un sustrato de la proteína 1 multirresistente (MRP1 o ABCC1), pero sus conjugados glutatiónicos son sustratos de MRP1 (ABCC1) y MRP2 (ABCC2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Clorambucilo se absorbe bien mediante difusión pasiva en el tracto gastrointestinal y puede medirse dentro de los 15-30 minutos siguientes a la administración. La biodisponibilidad oral de clorambucilo es de aproximadamente entre un 70% y 100% tras la administración de dosis únicas de 10-200 mg.

En un estudio con 12 pacientes a los que se le administraron dosis únicas orales de 0,2 mg/kg de clorambucilo, la dosis media (12mg) ajustada (\pm SD) C_{max} en plasma fue 492 ± 160 ng/ml, el ABC fue 883 ± 329 ng.h/ml, $t_{1/2}$ fue de $1,3 \pm 0,5$ horas y t_{max} fue $0,83 \pm 0,53$ horas. Para el metabolito principal, el ácido fenilacético mostaza, la dosis media (12 mg) ajustada (\pm SD) C_{max} de clorambucilo en plasma fue de 306 ± 73 ng/ml, el ABC fue 1204 ± 285 ng.h/ml, $t_{1/2}$ fue de $1,8 \pm 0,4$ horas y t_{max} fue $1,9 \pm 0,7$ horas.

En consonancia con la rápida y predecible absorción de clorambucilo, se ha demostrado que la variabilidad interindividual en la farmacocinética plasmática de clorambucilo es relativamente pequeña después de la administración de dosis orales de entre 15 y 70 mg (2 veces la variabilidad intrapaciente y 2-4 veces la variabilidad entre pacientes en AUC (área bajo la curva)).

La absorción de clorambucilo se reduce cuando se toma después de las comidas. En un estudio de 10 pacientes, la ingesta de comida aumentó el tiempo medio para alcanzar la C_{max} en más de un 100%, redujo la concentración plasmática máxima en más de un 50% y redujo el AUC medio (0- ∞) en aproximadamente un 27% (ver sección 4.2).

Distribución

Clorambucilo tiene un volumen de distribución de aproximadamente 0,14-0,24 l/kg. Clorambucilo se une covalentemente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (98%), y se une covalentemente a los glóbulos rojos.

Biotransformación

Clorambucilo se metaboliza ampliamente en el hígado por monodicloroetilación y β -oxidación, formando la mostaza del ácido fenilacético (PAAM) como principal metabolito, el cual posee actividad alquilante en animales. Clorambucilo y PAAM se degradan *in vivo* formando monohidroxi y dihidroxi derivados. Además, clorambucilo reacciona con el glutatión para formar conjugados mono y diglutatiónicos de clorambucilo.

Eliminación

La semivida de eliminación de la fase terminal varía desde 1,3-1,5 horas para clorambucilo y es de aproximadamente 1,8 horas para PAAM. El grado de excreción renal del clorambucilo o PAAM sin cambios, es muy baja; menos del 1% de la dosis administrada de cada uno se excreta en la orina en 24 horas, eliminándose el resto de la dosis principalmente como monohidroxi y dihidroxi derivados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenidad y carcinogenicidad Al igual que otros agentes citotóxicos, el clorambucilo es mutagénico en ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y carcinogénica en animales y seres humanos.

Toxicidad reproductiva

En ratas, el clorambucilo ha demostrado que afecta a la espermatogénesis y causa atrofia testicular.

Teratogenicidad

El clorambucilo ha mostrado inducir anomalías en el desarrollo como cola corta o enroscada, microcefalia y exencefalia, anomalías digitales que incluyen ectro-, braqui-, sin- y polidactilia y anomalías de los huesos largos como reducción de la longitud, ausencia de uno o más componentes, ausencia total de puntos de osificación en embriones de ratones y ratas después de una sola administración oral de 4-20 mg/kg. También ha mostrado provocar anomalías renales en las crías de ratas tras una sola inyección intraperitoneal de 3-6 mg/kg.

Farmacocinética en cerebro y plasma

Después de la administración oral de clorambucilo ¹⁴C en ratas, se detectaron concentraciones máximas de material radioactivo en el plasma, en el hígado y en los riñones. Únicamente se midieron concentraciones pequeñas en el tejido cerebral de ratas tras la administración por vía intravenosa de clorambucilo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Lactosa anhidra
Sílice coloidal anhidra
Ácido esteárico

Recubrimiento pelicular del comprimido:

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo sintético
Óxido de hierro rojo sintético
Macrogol/PEG 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Leukeran son comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos y de color marrón, con “GX EG3” grabado en una cara y “L” en la otra, y se presentan en frascos de vidrio ámbar con cierre de seguridad a prueba de niños que contienen 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Leukeran es un agente citotóxico activo para su uso solamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la administración de este tipo de agentes.

Las personas que manipulen Leukeran deberán seguir las instrucciones de uso y manipulación de medicamentos citotóxicos emitidas en las recomendaciones y/o normativas locales.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos. Para un uso seguro de Leukeran comprimidos, se ha de comprobar que la cubierta esté intacta. Los comprimidos de Leukeran no deben partirse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublín 24, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

33209

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

1 de diciembre de 1.959

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017