

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|---|
| Nombre del producto: | Leukeran ® 2 mg (clorambucilo) |
| Forma farmacéutica: | Tableta revestida |
| Fortaleza: | 2 mg |
| Presentación: | Estuche por un frasco vidrio ámbar con 25 tabletas recubiertas. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | ASPEN LABS S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO. |
| Fabricante, país: | EXCELLA GMBH & CO. KG, FEUCHT, ALEMANIA. |
| Número de Registro Sanitario: | M-17-120-L01 |
| Fecha de Inscripción: | 18 de agosto de 2017. |
| Composición: | |
| Cada tableta revestida contiene: | |
| Clorambucilo * | 2,10 mg |
| Se adiciona un exceso de un 5 %. | |
| Lactosa anhidra | 67,65 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar de 2 a 8°C. |

Indicaciones terapéuticas:

Enfermedad de Hodgkin.
Algunas formas de linfoma tipo no Hodgkin
Leucemia linfocítica crónica
Macroglobulinemia de Waldenstrom.

Contraindicaciones:

En vista de la severidad de las indicaciones, no hay contraindicaciones que se consideren absolutas.

Hipersensibilidad al medicamento y sus componentes.

Precauciones:

Cuando exista infiltración linfocítica de la médula ósea, o si ésta es hipoplásica, la dosis diaria no deberá exceder 0.1mg/kg de peso corporal.

Los niños con síndrome nefrótico, los pacientes bajo regímenes de dosificación intermitente y elevada, y aquellos con antecedentes de síndrome epiléptico, deberán ser vigilados rigurosamente después de la administración de LEUKERAN ®, dado que pueden presentar un riesgo elevado de crisis epilépticas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Leukeran® es un agente citotóxico activo que sólo debe utilizarse bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de este tipo de agentes.

La inmunización con alguna vacuna elaborada con microorganismos vivos posee el potencial de ocasionar una infección en los anfitriones inmunodeficientes. Por tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

.Dado que la formulación LEUKERAN ® es capaz de producir una depresión medular irreversible, se deberán vigilar rigurosamente los hemogramas de los pacientes bajo tratamiento. Administrado a dosis terapéuticas, LEUKERAN® deprime los niveles de linfocitos y posee un efecto secundario en los recuentos de neutrófilos y plaquetas, así como en los niveles de hemoglobina. No es necesario interrumpir el tratamiento con LEUKERAN ® al primer signo de disminución en el recuento de neutrófilos, pero debe tenerse presente que podría seguir disminuyendo durante 10 días o más después de administrar la última dosis.

No se deberá administrar LEUKERAN ® a pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia u otros agentes citotóxicos.

Efectos indeseables:

Comunes: Neoplasias hematológicas secundarias agudas (especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico), particularmente después de un tratamiento a largo plazo.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy comunes: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o depresión medular.

Común: Anemia

Muy raro: Insuficiencia medular irreversible. Aunque con frecuencia se presenta depresión medular, por lo general es reversible al suspender oportunamente la administración de LEUKERAN®.

Trastornos del sistema inmunitario

No común: Exantema.

Raros: Reacciones alérgicas como urticaria y edema angioneurótico, posteriores a la dosificación inicial o subsiguiente.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En raras ocasiones, se han comunicado casos de exantemas que progresan a padecimientos graves, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema nervioso

Común: Crisis epilépticas en niños con síndrome nefrótico.

Raros: Crisis epilépticas, focales o generalizadas, o ambos tipos, en niños y adultos que reciben dosis diarias terapéuticas o regímenes de dosificación elevados e intermitentes de LEUKERAN ®.

Muy raros: Trastornos de movimiento, con inclusión de temblores, contracturas y mioclonía en ausencia de convulsiones. Neuropatía periférica.

Los pacientes con antecedentes de trastornos epilépticos podrían ser particularmente sensibles.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: Fibrosis pulmonar intersticial, neumonía intersticial.

En ocasiones, se han comunicado casos de fibrosis pulmonar intersticial severa en pacientes con leucemia linfocítica crónica que se encuentran bajo terapia a largo plazo con LEUKERAN®. Es posible que la fibrosis pulmonar sea reversible al interrumpir la administración de LEUKERAN®.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómito, diarrea y úlceras bucales.

Trastornos hepatobiliares

Raros: Hepatotoxicidad, ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo No común: Exantema.

Raro: Reacciones alérgicas como urticaria y edema angioneurótico, posteriores a la dosificación inicial o subsiguiente.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En raras ocasiones, se ha comunicado que los casos de exantema progresan a padecimientos graves, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: Cistitis estéril.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Raro: Fiebre medicamentosa.

Posología y modo de administración:

La formulación LEUKERAN® se administra vía oral y debe tomarse diariamente con el estómago vacío (cuando menos una hora antes o tres horas después de los alimentos).

Adultos

Enfermedad de Hodgkin

Al utilizarse como único agente en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada, la posología típica es de 0.2 mg/kg/día, por 4 a 8 semanas.

Por lo general, la formulación LEUKERAN® se incluye en tratamientos de combinación y, además, se han utilizado diversos regímenes.

La formulación LEUKERAN® ha sido utilizada como una alternativa a la mostaza nitrogenada, con una reducción en toxicidad pero con resultados terapéuticos similares.

Linfoma tipo no Hodgkin

Al utilizarse como agente único, la posología habitual inicial es de 0.1 a 0.2 mg/kg/día, durante 4 a

8 semanas; la terapia de mantenimiento se administra posteriormente ya sea a una dosis diaria reducida o por periodos de tratamiento intermitentes.

LEUKERAN® es útil en el tratamiento de pacientes con linfoma linfocítico difuso en etapa avanzada y en pacientes recidivantes después de recibir radioterapia.

No existe alguna diferencia significativa en la tasa de respuesta global obtenida con LEUKERAN® administrado como agente único, y en quimioterapia de combinación en pacientes con linfoma linfocítico tipo no Hodgkin en etapa avanzada.

Leucemia linfocítica crónica

Por lo general, el tratamiento con LEUKERAN® se inicia una vez que el paciente desarrolla síntomas o cuando existe la certeza de un deterioro en la función de la médula ósea (pero no insuficiencia medular) mediante el recuento de células sanguíneas periféricas.

Inicialmente, la formulación LEUKERAN® se administra a dosis de 0.15 mg/kg/día, hasta que el recuento total de leucocitos haya disminuido a 10,000 por microlitro. Se puede reiniciar el tratamiento 4 semanas después de finalizar el primer ciclo, y continuarse a una dosis de 0.1 mg/kg/día.

En algunos pacientes, generalmente después de 2 años de tratamiento, el recuento de leucocitos sanguíneos disminuye a su intervalo normal; el bazo y los ganglios linfáticos dilatados dejan de ser palpables y la proporción de linfocitos en la médula ósea disminuye a menos de un 20.

Aquellos pacientes que exhiben indicios de insuficiencia medular deberán recibir tratamiento inicial con prednisolona. Éstos deberán demostrar una regeneración de la médula ósea antes de iniciar el tratamiento con LEUKERAN®.

Se han hecho comparaciones entre los tratamientos intermitentes a dosis elevadas y las terapias con LEUKERAN® administrado diariamente, pero no se han observado diferencias significativas en la respuesta terapéutica, o frecuencia de ocurrencia de efectos colaterales, entre los dos grupos de tratamiento.

Macroglobulinemia de Waldenstrom

LEUKERAN® es el tratamiento de elección en este caso.

Se recomienda administrar dosis iniciales de 6 a 12 mg diarios, hasta que el paciente presente leucopena, seguidos de 2 a 8mg diarios en forma indefinida.

Niños

La formulación LEUKERAN® puede utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y de linfomas tipo no Hodgkin en niños. Los regímenes posológicos son similares a los empleados en adultos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En individuos inmunodeficientes, no se recomienda realizar vacunaciones con vacunas elaboradas con microorganismos vivos (véase Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

Los análogos nucleosídicos de la purina (como la fludarabina, la pentostatina y la cladribina) aumentaron el perfil de citotoxicidad del clorambucilo in vitro; sin embargo, se desconoce la significancia clínica de este hallazgo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Se ha comunicado que el clorambucilo puede ocasionar una depresión de la función ovárica y amenorrea después del tratamiento con LEUKERAN®. Se han observado casos de azoospermia, como resultado del tratamiento con LEUKERAN®, aunque se estima que la dosis total necesaria es de cuando menos 400mg. En pacientes con linfoma, se han comunicado diversos grados de recuperación de la espermatogénesis, después del tratamiento con LEUKERAN® a dosis totales de 410 a 2600mg.

Al igual que otros agentes citotóxicos, LEUKERAN® es potencialmente teratogénico, por lo que deberán tomarse las debidas medidas anticonceptivas cuando alguno de los miembros de la pareja esté recibiendo LEUKERAN®.

Siempre que sea posible, deberá evitarse el uso de LEUKERAN® durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, se deberá ponderar el peligro potencial para el feto contra el beneficio esperado para la madre.

Las madres que se encuentren recibiendo terapia con LEUKERAN® no deberán amamantar a sus hijos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No debe conducir vehículos durante el tratamiento

Sobredosis:

La pancitopenia reversible fue el hallazgo principal en los casos de sobredosificación inadvertida de LEUKERAN®. También se ha producido toxicidad neurológica, que va de conducta agitada y ataxia a múltiples convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Dado que no existe antídoto conocido, se debe vigilar el hemograma de manera estrecha, e instituir medidas generales de soporte, junto con transfusiones sanguíneas adecuadas, según sea necesario.

Propiedades farmacodinámicas:

El Clorambucilo es un derivado aromático de la mostaza nitrogenada que actúa como un agente alquilante bifuncional. Además de la interferencia con la replicación de ADN, el Clorambucilo induce apoptosis celular a través de la acumulación de p53 citosólico y la activación subsiguiente de un promotor de apoptosis (Bax).

El efecto citotóxico del Clorambucilo se debe tanto al Clorambucilo como a su metabolito principal, la mostaza de ácido fenilacético.

Mecanismo de resistencia:

El Clorambucilo es un derivado de la mostaza aromática de nitrógeno, y se ha reportado que la resistencia a las mostazas de nitrógeno es secundaria a: alteraciones en el transporte de estos agentes y sus metabolitos a través de diversas proteínas multirresistentes, alteraciones en el perfil cinético de los enlaces entrecruzados de DNA formados por estos agentes y cambios en la apoptosis y la actividad reparadora de DNA alterado. El Clorambucilo no es un sustrato de la proteína multirresistente 1 (MRP1 o ABCC1), pero sus conjugados de glutatión son sustratos de la MRP1 (ABCC1) y la MRP2 (ABCC2).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El medicamento presenta una rápida absorción y completa, se une alrededor de 99 % a las proteínas, el metabolismo es hepático, la vida media es alrededor de 1,5 horas y la excreción es renal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de agosto de 2017.

