

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORAMBUCILO 2 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	2 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 25 comprimidos recubiertos.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	MANA PHARMA, S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	KWALITY PHARMACEUTICALS LIMITED. Kangra, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	027-23D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de agosto de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Clorambucilo	2,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 °C a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

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

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorambucilo o a alguno de los excipientes.

### Precauciones:

La inmunización con una vacuna de organismo vivo tiene el potencial de causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos.

Los pacientes que potencialmente se someterán a un trasplante autólogo de células madre no deben ser tratados con clorambucilo a largo plazo.

### Supervisión

Dado que el clorambucilo es capaz de producir una supresión irreversible de la médula ósea, los hemogramas deben controlarse de cerca en los pacientes bajo tratamiento.

A dosis terapéuticas, el clorambucilo deprime los linfocitos y tiene menos efecto sobre los recuentos de neutrófilos y plaquetas y sobre los niveles de hemoglobina. No es necesario suspender el clorambucilo ante el primer signo de caída de los neutrófilos, pero debe recordarse que la caída puede continuar durante 10 días o más después de la última dosis.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se debe discontinuar el tratamiento con clorambucilo si se desarrolla una erupción, ya que ha habido informes de síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que reciben clorambucilo

Manejo seguro de los comprimidos de clorambucilo:

No se debe administrar clorambucilo a pacientes que hayan recibido radioterapia recientemente o que hayan recibido otros agentes citotóxicos.

Cuando hay infiltración linfocítica de la médula ósea o la médula ósea es hipoplásica , la dosis diaria no debe exceder los 0,1 mg/kg de peso corporal.

Los niños con síndrome nefrótico, los pacientes a los que se les recetaron regímenes de dosificación de pulsos altos y los pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo deben ser monitoreados de cerca después de la administración de clorambucilo, ya que pueden tener un mayor riesgo de convulsiones.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

El clorambucilo causa daño en las cromátidas o los cromosomas en el hombre.

Se han notificado neoplasias malignas secundarias, más comúnmente neoplasias malignas hematológicas secundarias agudas (especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico), particularmente después de un tratamiento a largo plazo.

Una comparación de pacientes con cáncer de ovario que recibieron agentes alquilantes con aquellas que no los recibieron, mostró que el uso de agentes alquilantes, incluido el clorambucilo , aumentó significativamente la incidencia de leucemia aguda.

Se ha informado leucemia en una pequeña proporción de pacientes que reciben clorambucilo como terapia adyuvante a largo plazo para el cáncer de mama.

El riesgo leucemogénico debe sopesarse frente al beneficio terapéutico potencial al considerar el uso de clorambucilo.

Intolerancias al azúcar

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Efectos indeseables.**

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como apoyo para determinar la frecuencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentesterapéuticos.

<b>Sistema corporal</b>	<b>Efectos secundarios</b>
<hr/>	<hr/>

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)	Común	Neoplasias malignas hematológicas secundarias agudas (especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico), particularmente después del tratamiento a largo plazo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o supresión de médula ósea <sup>1</sup> .
	Común	Anemia
	Muy extraño	Insuficiencia de médula ósea irreversible.
Trastornos del sistema inmunológico	Extraño	Hipersensibilidad como urticaria y edema angioneurótico tras la administración inicial o repetida. (ver <i>Piel y subcutáneo tejidos trastornos</i> )
Trastornos del sistema nervioso	Común	convulsiones en niños con nefrótico síndrome
	Extraño	Convulsiones <sup>2</sup> , parciales y/o generalizadas en niños y adultos que reciben tratamiento dosis diarias o regímenes de dosificación de pulso alto de clorambucil.  Trastornos del movimiento incluyendo temblor, espasmos musculares y mioclonías en ausencia de convulsiones. Temblores y espasmos musculares resolver al suspender el fármaco.
	Muy raro	Neuropatía periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Fibrosis pulmonar intersticial <sup>3</sup> , neumonía intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Común	Trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos, diarrea y úlceras bucales. Se pueden encontrar otros efectos secundarios, pero generalmente solo cuando se ha excedido la dosis terapéutica.
Trastornos hepatobiliares	Extraño	Hepatotoxicidad, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Erupción.
	Extraño	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. <sup>4</sup> (ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos renales y urinarios	Muy raro	Cistitis estéril.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Amenorrea , azoospermia , infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Extraño	Pirexia.

Aunque la supresión de la médula ósea ocurre con frecuencia, generalmente es reversible si el clorambucilo se retira lo suficientemente temprano.

Los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos pueden ser particularmente susceptibles.

Ocasionalmente se ha informado fibrosis pulmonar intersticial grave en pacientes con leucemia linfocítica crónica en tratamiento a largo plazo con clorambucilo . Sin embargo, esto puede ser reversible con la suspensión del clorambucilo.

Se ha informado que la erupción cutánea progresa a condiciones graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento.

#### **Posología y modo de administración:**

Se debe consultar la literatura relevante para obtener detalles completos de los programas de tratamiento utilizados.

El clorambucilo es un agente citotóxico activo para uso únicamente bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

Posología.

#### **ENFERMEDAD DE HODGKIN**

Adultos

Utilizado como agente único en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada, la dosis típica es de 0,2 mg/kg/día durante 4 a 8 semanas. El clorambucilo generalmente se incluye en la terapia de combinación y se han utilizado varios regímenes. El clorambucilo se ha utilizado como alternativa a la mostaza nitrogenada con una reducción de la toxicidad pero resultados terapéuticos similares.

Población pediátrica

El clorambucilo puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en niños. Los regímenes de dosificación son similares a los utilizados en adultos.

#### **LINFOMA NO HODGKIN**

Adultos

Utilizado como agente único, la dosis habitual es de 0,1 a 0,2 mg/kg/día durante 4 a 8 semanas inicialmente; luego, la terapia de mantenimiento se administra mediante una dosis diaria reducida o cursos de tratamiento intermitentes.

El clorambucilo es útil en el tratamiento de pacientes con linfoma linfocítico difuso avanzado y aquellos que han recaído después de la radioterapia. No hay una diferencia significativa en la tasa de respuesta general obtenida con clorambucilo como agente único y quimioterapia combinada en pacientes con linfoma linfocítico no Hodgkin avanzado.

#### Población pediátrica

El clorambucilo puede usarse en el tratamiento de la enfermedad no Hodgkin en niños. Los regímenes de dosificación son similares a los utilizados en adultos.

### LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

#### Adultos

El tratamiento con clorambucilo generalmente se inicia después de que el paciente haya desarrollado síntomas o cuando hay evidencia de deterioro de la función de la médula ósea (pero no insuficiencia de la médula ósea) según lo indica el hemograma periférico. Inicialmente, el clorambucilo se administra a una dosis de 0,15 mg/kg/día hasta que el recuento total de leucocitos haya descendido a 10.000 por  $\mu\text{L}$ . El tratamiento puede reanudarse 4 semanas después del final del primer ciclo y continuarse a una dosis de 0,1mg/kg/día.

En una proporción de pacientes, generalmente después de aproximadamente 2 años de tratamiento, el recuento de leucocitos en sangre se reduce al rango normal, el bazo agrandado y los ganglios linfáticos se vuelven impalpables y la proporción de linfocitos en la médula ósea se reduce a menos del 20%.

Los pacientes con evidencia de insuficiencia de la médula ósea deben ser tratados primero con prednisolona y se debe obtener evidencia de regeneración de la médula antes de comenzar el tratamiento con Clorambucilo . Se comparó la terapia de dosis altas intermitentes con el clorambucilodiario , pero no se observaron diferencias significativas en la respuesta terapéutica o la frecuencia de los efectos secundarios entre los dos grupos de tratamiento.

### MACROGLOBULINEMIA DE WALDENDSTROM

#### Adultos

El clorambucilo es una de las opciones de tratamiento en esta indicación.

Se recomiendan dosis iniciales de 6 a 12 mg diarios hasta que se presente la leucopenia, seguidas de 2 a 8 mg diarios indefinidamente.

### POBLACIONES ESPECIALES

#### Insuficiencia renal

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

Los pacientes con evidencia de deterioro de la función renal deben ser monitoreados cuidadosamente ya que son propensos a una mielosupresión adicional asociada con la azotemia.

#### Deterioro hepático

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de toxicidad.

Dado que el clorambucilo se metaboliza principalmente en el hígado, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave. Sin embargo, no hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para proporcionar una recomendación de dosificación específica.

#### Personas mayores

No se han realizado estudios específicos en personas mayores, sin embargo, puede ser aconsejable controlar la función renal o hepática y, si hay deterioro, se debe tener precaución.

Si bien la experiencia clínica no ha revelado diferencias en la respuesta relacionadas con la edad, la dosis del fármaco generalmente debe titularse cuidadosamente en pacientes mayores, generalmente iniciando la terapia en el extremo inferior del rango de dosis.

#### Método de administración

Los comprimidos de clorambucilo se administran por vía oral y deben tomarse diariamente con el estómago vacío (al menos una hora antes de las comidas o tres horas después de las comidas).

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las vacunas con vacunas de organismos vivos no se recomiendan en personas inmunodeprimidas.

De purina (como fludarabina, pentostatina y cladribina) aumentaron la citotoxicidad del clorambucilo. *ex vivo*; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Al igual que con toda la quimioterapia de terapia citotóxica, se deben recomendar las precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de los miembros de la pareja esté recibiendo clorambucilo.

El uso de Clorambucil debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el peligro potencial para el feto debe sopesarse frente al beneficio esperado para la madre.

#### Amamantamiento

Las madres que reciben clorambucilo no deben amamantar.

#### Fertilidad:

El clorambucilo puede causar supresión de la función ovárica y se ha notificado amenorrea después del tratamiento con clorambucilo. azoospermia como resultado de la terapia con clorambucilo, aunque se estima que es necesaria una dosis total de al menos 400 mg.

Se han notificado diversos grados de recuperación de la espermatogénesis en pacientes con linfoma después del tratamiento con clorambucilo en dosis totales de 410-2600 mg.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No existe información.

#### **Sobredosis:**

La pancitopenia reversible fue el hallazgo principal de las sobredosis involuntarias de clorambucilo. También se ha producido toxicidad neurológica que va desde comportamiento agitado y ataxia hasta múltiples convulsiones de gran mal.

#### Tratamiento

Como no existe un antídoto conocido, se debe controlar de cerca el hemograma y se deben instituir medidas generales de apoyo, junto con una transfusión de sangre adecuada si es necesario.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

**Código ATC:** L01AA02

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos, Agentes alquilantes., Análogos de la mostaza nitrogenada.

El clorambucilo es un derivado de la mostaza nitrogenada aromática que actúa como un bifuncional agente alquilante .

Además de la interferencia con la replicación del ADN, el clorambucilo induce la apoptosis celular a través de la acumulación de p53 citosólica y la posterior activación de un promotor de la apoptosis ( Bax).

Efectos farmacodinámicos

El efecto citotóxico del clorambucilo se debe tanto al clorambucilo como a su principal metabolito, el ácido fenilacético, la mostaza (ver sección Farmacocinética).

Mecanismo de resistencia

El clorambucilo es un derivado aromático de la mostaza nitrogenada y se ha informado que la resistencia a las mostazas nitrogenadas es secundaria a: alteraciones en el transporte de estos agentes y sus metabolitos a través de varias proteínas multirresistentes, alteraciones en la cinética de los enlaces cruzados del ADN formados por estos agentes y cambios en la apoptosis y alteración de la actividad de reparación del ADN. El clorambucilo no es un sustrato de la proteína multirresistente 1 (MRP1 o ABCC1), pero sus conjugados de glutatión son sustratos de MRP1 (ABCC1) y MRP2 (ABCC2).

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

Absorción

El clorambucilo se absorbe bien por difusión pasiva desde el tracto gastrointestinal y es medible dentro de los 15 a 30 minutos posteriores a la administración. La biodisponibilidad del clorambucilo oral es de aproximadamente 70% a 100% luego de la administración de dosis únicas de 10-200 mg.

En un estudio de 12 pacientes a los que se administró aproximadamente 0,2 mg/kg de clorambucilo oral , la concentración plasmática máxima ajustada a la dosis media ( $492 \pm 160$  nanogramos /ml) se produjo entre 0,25 y 2 horas después de la administración.

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 dosis orales de entre 15 y 70 mg (2 veces la variabilidad intrapaciente y un 2- 4 veces la variabilidad interpaciente en AUC).

La absorción de clorambucilo se reduce cuando se toma después de las comidas. En un estudio de diez pacientes, la ingesta de alimentos aumentó la mediana del tiempo para alcanzar la C<sub>max</sub> en más del 100 %, redujo la concentración plasmática máxima en más del 50 % y redujo el AUC medio (0-∞) en aproximadamente un 27 %.

Distribución

El clorambucilo tiene un volumen de distribución de aproximadamente 0,14-0,24 l/kg. El clorambucilo se une covalentemente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la Biotransformación

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

Después de la administración de aproximadamente 0,2 mg/kg de clorambucilo oral se detectó PAAM en el plasma de algunos pacientes a los 15 minutos y se produjo una

concentración plasmática media ajustada a la dosis (  $C_{max}$  ) de  $306 \pm 73$  nanogramos /ml en 1 a 3 horas .

#### Eliminación

La vida media de eliminación de la fase terminal oscila entre 1,3 y 1,5 horas para el clorambucilo y es de aproximadamente 1,8 horas para el PAAM. El grado de excreción renal de clorambucilo o PAAM inalterado es muy bajo; Menos del 1% de la dosis administrada de cada uno de estos se excreta en la orina en 24 horas, y el resto de la dosis se elimina principalmente como derivados monohidroxilados y dihidroxilados. Después de la administración de aproximadamente 0,2 mg/kg de clorambucilooral, se detectó PAAM en el plasma de algunos pacientes a los 15 minutos y se produjo una concentración plasmática media ajustada a la dosis (  $C_{max}$  ) de  $306 \pm 73$  nanogramos /ml en 1 a 3 horas .

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 10 de agosto de 2023.