

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CHLORAMBUCIL
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	2 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 25 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	THERDOSE PHARMA PVT. LTD. UNIT II, TELANGANA, INDIA.
Fabricante, país:	THERDOSE PHARMA PVT. LTD. UNIT II, TELANGANA, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	026-17D2
Fecha de Inscripción:	1 de marzo de 2017
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Clorambucilo	2,0 mg
óxido de hierro rojo	no se declara
óxido de hierro amarillo	90,2 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas: Clorambucilo tabletas se indica en el tratamiento de leucemia linfática (linfocítica) crónica, linfomas malignos incluyendo linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodking. No es curativo en ninguna de estas enfermedades pero puede ser un paliativo clínicamente útil.

Contraindicaciones: Clorambucilo no debe emplearse en pacientes cuya enfermedad haya demostrado una resistencia previa al agente. Los pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al Clorambucilo no deben usar el fármaco. Puede haber reacciones de hipersensibilidad cruzada (erupción de la piel) entre el Clorambucilo y otros agentes alquilantes.

Precauciones: Muchos pacientes desarrollan linfopenia lenta y progresiva durante el tratamiento. El conteo de linfocitos retorna rápidamente a los niveles normales al terminar la terapia con el medicamento.

La mayoría de los pacientes tienen alguna neutropenia después de la tercera semana de tratamiento y esto puede continuar hasta 10 días después de la última dosis. Subsecuentemente, el conteo de neutrófilos de forma general retorna rápidamente a la normalidad. La neutropenia severa parece estar relacionada con la dosis y usualmente ocurre sólo en pacientes que han recibido una dosis total de 6.5 mg/kg o más en un ciclo de

terapia con dosificación continua. Cerca de una cuarta parte de todos los pacientes que recibieron el esquema de dosis continua y un tercio de los que recibieron esta dosis en 8 semanas o menos es de esperar que desarrollen neutropenia severa.

Mientras que no hay que discontinuar el Clorambucilo a la primera evidencia de caída en el conteo de neutrófilos, debe recordarse que la caída puede continuar por 10 días después de la última dosis y que cuando la dosis total alcance 6.5 mg/kg, hay un riesgo de causar daño irreversible de la médula ósea. La dosis de Clorambucilo debe disminuirse si los conteos de leucocitos o de plaquetas caen por debajo de los valores normales y debe discontinuarse para depresión más severa.

Clorambucilo no debe administrarse a dosis completa antes de las 4 semanas después de un ciclo completo de terapia por radiación o quimioterapia debido a la vulnerabilidad de la médula ósea al daño bajo estas condiciones. Si en la preterapia los conteos de leucocitos o de plaquetas se encuentran deprimidos por un proceso de enfermedad de la médula ósea, el tratamiento debe instituirse a dosis reducidas. Persistentemente, conteos bajos de neutrófilos y de plaquetas o linfocitosis periférica sugieren infiltración de la médula ósea. Si se confirma por examen de la médula ósea, la dosis diaria de Clorambucilo no debe exceder 0.1 mg/kg. Clorambucilo parece estar relativamente libre de efectos secundarios gastrointestinales u otra evidencia de toxicidad, aparte de la acción supresora de la médula ósea. En humanos, una sola dosis oral de 20 mg o más puede producir náusea y vómito. Los niños con síndrome nefrótico o los pacientes que reciben dosis de pulso altas de Clorambucilo pueden tener un riesgo elevado de convulsiones. Como cualquier fármaco potenciamente epileptogénico, debe tenerse precaución cuando se administra Clorambucilo a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos, o de trauma en la cabeza, o que estén recibiendo otros fármacos potencialmente epileptogénicos. La administración de vacunas vivas a pacientes inmunocomprometidos debe evitarse. Información para pacientes

Los pacientes deben estar informados que las mayores toxicidades del Clorambucilo están relacionadas con hipersensibilidad, fiebre por el fármaco, mielosupresión, hepatotoxicidad, infertilidad, convulsiones, toxicidad gastrointestinal y malignidades secundarias. Los pacientes nunca deben estar autorizados para tomar el fármaco sin supervisión médica y deben consultar a su médico si experimentan erupción de la piel, sangramiento, fiebre, ictericia, tos persistente, convulsiones, náusea, vómito, amenorrea o protuberancias/masas inusuales. Las mujeres potencialmente fértiles deben estar advertidas para que eviten el embarazo.

Ensayos de Laboratorio

Los pacientes deben seguirse cuidadosamente durante el tratamiento para evitar daño a la médula ósea con peligro para la vida. Deben hacerse exámenes de sangre semanales para determinar los niveles de hemoglobina, conteos totales y diferenciales de leucocitos y conteos cuantitativos de plaquetas. Además, durante las primeras 3 a 6 semanas de terapia, se recomienda que los conteos de células blancas sanguíneas se realicen 3 ó 4 días después de cada conteo de sangre completa semanal. Galton y col. han sugerido que en el seguimiento de los pacientes es útil plotear los conteos sanguíneos en un gráfico al mismo tiempo que el peso corporal, temperatura, tamaño del bazo, etc. Se considera peligroso dejar que un paciente esté más de 2 semanas sin exámenes hematológicos ni clínicos durante el tratamiento.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de Clorambucilo no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente que los sujetos jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa, usualmente comenzando en el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia en la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedad concomitante o terapia con otros fármacos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

El impacto de la insuficiencia renal en la eliminación del Clorambucilo no se ha estudiado formalmente. La eliminación renal del Clorambucilo sin cambios y de su metabolito activo principal, mostaza del ácido fenilacético, representa menos del 1% de la dosis administrada. Además, no se requirió ajuste de dosis de Clorambucilo en 2 pacientes dializados. Por lo tanto, no es de esperar un impacto significativo en la eliminación del Clorambucilo en la insuficiencia renal.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Como el Clorambucilo se metaboliza fundamentalmente en el hígado, los pacientes con insuficiencia hepática deben monitorearse estrechamente para toxicidad y considerarse la reducción de la dosis cuando los pacientes con insuficiencia hepática se tratan con Clorambucilo tabletas.

Advertencias especiales y precauciones de uso: Por sus propiedades carcinogénicas, el Clorambucilo no debe administrarse a pacientes con otras enfermedades aparte de la leucemia linfática crónica o linfomas malignos. Se han observado convulsiones, infertilidad, leucemia y malignidades secundarias cuando el Clorambucilo se utilizó en la terapia de enfermedades malignas y benignas.

Hay muchos informes de aparición de leucemia aguda en pacientes con ambas enfermedades malignas y no malignas después del tratamiento con Clorambucilo. En muchos casos, estos pacientes también recibieron otros agentes quimioterapéuticos o alguna forma de radioterapia. La cuantificación del riesgo del Clorambucilo-Inducción de leucemia o carcinoma en humanos no es posible. La evaluación de informes publicados sobre el desarrollo de leucemia en pacientes que han recibido Clorambucilo (y otros agentes alquilantes) sugiere que el riesgo de leucemogénesis se incrementa tanto con la cronicidad del tratamiento como con grandes dosis acumulativas. Sin embargo, ha resultado imposible definir una dosis acumulativa por debajo de la cual no haya riesgo de inducción de una malignidad secundaria.

Los beneficios potenciales de la terapia con Clorambucilo deben ser ponderados en una base individual en contra del posible riesgo de inducción de una malignidad secundaria.

Se ha demostrado que el Clorambucilo causa daño en la cromátida o en el cromosoma en humanos. Se ha observado tanto esterilidad reversible como permanente en ambos sexos que reciben Clorambucilo.

Una elevada incidencia de esterilidad se ha documentado al administrar Clorambucilo a varones prepuberales y puberales. La azoospermia prolongada o permanente también se ha observado en varones adultos. Mientras la mayoría de los informes de disfunción gonadal secundaria por el Clorambucilo han estado relacionados con los varones, la inducción de amenorrea en hembras con agentes alquilantes está bien documentada y el Clorambucilo es capaz de producir amenorrea. Los estudios de autopsia de los ovarios en mujeres con linfoma maligno tratado con quimioterapia combinada incluyendo Clorambucilo, han mostrado varios grados de fibrosis, vasculitis y reducción de los folículos primordiales. Se han reportado ejemplos raros de erupción de la piel que progresan a

eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson. El Clorambucilo debe discontinuarse inmediatamente en pacientes que desarrollen reacciones cutáneas.

Efectos indeseables: Hematológicos

El efecto secundario más común es supresión de la médula ósea, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia o pancitopenia. Aunque la supresión de la médula ósea ocurre frecuentemente, generalmente es reversible si el Clorambucilo se retira suficientemente temprano. No obstante, se ha reportado fallo de la médula ósea irreversible.

Gastrointestinales

No frecuentemente ocurren trastornos gastrointestinales, tales como náusea, vómito, diarrea y ulceración oral.

SNC

Se han reportado como experiencias adversas raras al Clorambucilo temblores, temblores musculares, mioclonía, confusión, agitación, ataxia, parálisis flácida y alucinaciones, las cuales se resuelven al discontinuar el fármaco. Raros, convulsiones focales y/o generalizadas que se han reportado tanto en niños como en adultos en regímenes de dosis diarias terapéuticas o de dosificación por pulso y en sobredosis aguda.

Dermatológicas

Se han reportado reacciones alérgicas tales como urticaria y edema angioneurótico después de la dosificación inicial o subsecuente. También se ha reportado hipersensibilidad de la piel (incluyendo reportes raros de erupción de la piel que progresa a edema multiforme, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson).

Misceláneos

Otras reacciones adversas reportadas incluyen: fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad e ictericia, fiebre por el fármaco, neuropatía periférica, pneumonía intersticial, cistitis estéril, leucemia y malignidades secundarias.

Posología y método de administración:

La dosis oral usual es 0.1 a 0.2 mg/kg de peso corporal diariamente por 3 a 6 semanas según se requiera. Estas cantidades usualmente son de 4 a 10 mg diarios para el paciente promedio. La dosis diaria total puede administrarse en una vez. Estas dosis son para el inicio de la terapia o para ciclos de tratamiento cortos. La dosificación debe ajustarse cuidadosamente de acuerdo con la respuesta del paciente y debe reducirse tan pronto como haya una caída abrupta en el conteo de las células blancas. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin generalmente requieren 0.2 mg/kg diarios, mientras los pacientes con otros linfomas o leucemia linfocítica crónica generalmente requieren sólo 0.1 mg/kg diarios. Cuando hay infiltración linfocítica de la médula ósea, o cuando la médula ósea es hipoplásica, la dosis diaria no debe exceder 0.1 mg/kg (unos 6 mg para el paciente promedio). Se han reportado esquemas alternativos para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica empleando pulsos de dosis intermitentes bi-semanales o una vez al mes de Clorambucilo. Los esquemas intermitentes de Clorambucilo comienzan con una dosis inicial única de 0.4 mg/kg. Las dosis generalmente se incrementan en 0.1 mg/kg hasta que se observe un control de la linfocitosis o toxicidad. Las dosis subsecuentes se modifican para producir toxicidad hematológica leve. Parece que la tasa de respuesta de la leucemia linfocítica crónica al esquema de administración de Clorambucilo bi-semanal o una vez al mes es similar o mejor que la reportada previamente como administración diaria y que la toxicidad hematológica fue menor o igual que la encontrada en estudios usando

Clorambucilo diariamente. La radiación y los fármacos citotóxicos hacen que la médula ósea sea más vulnerable al daño y el Clorambucilo debe emplearse con especial precaución dentro de las 4 semanas de un ciclo completo de terapia por radiación o quimioterapia. Sin embargo, las dosis pequeñas de radiación paliativa sobre los focos esporádicos distantes de la médula ósea usualmente no deprimirán el recuento de plaquetas y de neutrófilos. En estos casos el Clorambucilo puede administrarse en la dosis acostumbrada. Actualmente parece que los ciclos cortos de tratamiento son más seguros que la terapia continua de mantenimiento, aunque ambos métodos hayan sido efectivos. Debe reconocerse que la terapia continua puede dar la apariencia de "mantenimiento" en pacientes que están realmente en remisión y no tienen necesidad inmediata para más fármaco. Si se usa la dosis de mantenimiento, ésta no debe exceder 0.1 mg/kg diarios y bien puede estar tan baja como 0.03 mg/kg diariamente. Una dosis de mantenimiento típica es 2 mg a 4 mg diarios, o menos, dependiendo del estado de los conteos sanguíneos. Por consiguiente, esto puede ser conveniente para retirar el fármaco después que se ha logrado un control máximo, ya que la terapia intermitente restablecida en el tiempo de reincidencia puede ser tan efectiva como el tratamiento continuo.

Deben usarse los métodos apropiados para el manejo y la eliminación de medicamentos anticancerígenos. En este sentido se han publicado varios conjuntos de lineamientos sobre el tema. No hay un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en el conjunto de lineamientos sean necesarios o apropiados.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No hay interacciones fármaco/fármaco con Clorambucilo.

Uso en Embarazo y lactancia: Embarazo: efectos teratogénicos

Embarazo Categoría D.

Clorambucilo tabletas puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Se ha observado agénesis renal unilateral en 2 hijos cuyas madres recibieron Clorambucilo durante el primer trimestre. Se encontraron malformaciones urogenitales, incluyendo ausencia de un riñón, en ratas a las que se administró Clorambucilo.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, la paciente debe estar advertida del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que eviten el embarazo.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

Ver ADVERTENCIAS sección para información en carcinogénesis, mutagénesis, y trastornos de la fertilidad.

Lactancia

No se conoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a las reacciones adversas potencialmente graves para el infante lactante debidas al Clorambucilo, se debe decidir si

descontinuar la lactancia o descontinuar el fármaco, tomando en consideración la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias: NP

Sobredosis: El principal efecto de la sobredosis de Clorambucilo ha sido pancitopenia reversible.

También se ha reportado toxicidad neurológica, que varía desde agitación y ataxia hasta ataques múltiples de gran mal. Como no existe antídoto conocido, debe vigilarse estrechamente el recuento sanguíneo e instaurarse medidas generales de apoyo junto con transfusiones sanguíneas, si fuera necesario. Clorambucilo no es dializable.

La LD50 oral en dosis única en ratón es 123 mg/kg. En ratas, una dosis única intraperitoneal de 12.5 mg/kg de Clorambucilo produce efectos típicos de la mostaza nitrogenada; estos incluyen atrofia de la membrana mucosa intestinal y tejidos linfoides, linfopenia severa, volviéndose máxima a los 4 días, anemia y trombocitopenia. Después de esta dosis los animales comienzan a recobrase a los 3 días y su apariencia es normal aproximadamente a la semana, aunque la médula ósea puede no estar completamente normal por unas 3 semanas. Una dosis intraperitoneal de 18.5 mg/kg mata cerca del 50% de las ratas con desarrollo de convulsiones. Se ha administrado oralmente a ratas tanto como 50 mg/kg como dosis única, con recuperación. Esta dosis causa bradicardia, salivación excesiva, hematuria, convulsiones y disfunción respiratoria.

Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación): Agente antineoplásico. El clorambucilo no es específico de ninguna fase del ciclo de división celular, aunque es citotóxico en células no proliferativas. La actividad se produce por formación de un ion etilenamonio inestable, que sufre alquilación o se une a estructuras moleculares intracelulares, incluso los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe al entrecruzamiento de las cadenas de DNA y RNA, así como a la inhibición de la síntesis de proteínas. También tiene actividad inmunosupresora. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado. Un metabolito (derivado del ácido aminofenilacético) es activo. Su vida media es de 1 hora y media y la de su metabolito 2 horas y media. Su eliminación es renal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: Deben usarse los métodos apropiados para el manejo y la eliminación de medicamentos anticancerígenos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 1 de marzo de 2017.