

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORAMBUCILO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	2 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEAD con 25 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT., LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT., LTD., Mumbai, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-198-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de noviembre de 2013
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Clorambucilo	2,0 mg*
*Se añade un 10 % de exceso	
Lactosa monohidratada	71,80 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

### **Indicaciones terapéuticas:**

CLORAMBUCILO TABLETAS se indica en el tratamiento de La enfermedad de Hodgkin, ciertas formas de linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica y macroglobulinemia de Waldenstrom.

### **Contraindicaciones:**

CLORAMBUCILO TABLETAS no debe administrarse a pacientes cuya enfermedad haya demostrado anteriormente resistencia a este agente.

No debe administrarse este fármaco a los pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al clorambucilo.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cruzada (rash cutáneo) entre el clorambucilo y otros agentes alquilantes.

### **Precauciones:**

Muchos pacientes desarrollan una linfopenia progresiva lenta durante el tratamiento. Los conteos de linfocitos generalmente retornan de forma rápida a los niveles normales al terminar la terapia con el fármaco. La mayoría de los pacientes tienen alguna neutropenia después de la tercera semana de tratamiento y esta puede continuar hasta 10 días después de la última dosis. Subsecuentemente, el conteo de neutrófilos generalmente retorna de forma rápida a la normalidad. La neutropenia severa parece estar relacionada con la dosis y generalmente sólo ocurre en pacientes que hayan recibido una dosis total de 6.5 mg/kg o más en un ciclo de terapia con dosificación continua. Cerca de un cuarto de los pacientes que reciben el esquema de dosis continuo y un tercio de los que reciben esta dosis en 8 semanas o menos, puede esperarse que desarrollen neutropenia severa.

Aunque no es necesario discontinuar el clorambucilo a la primera evidencia de descenso en el conteo de neutrófilos, debe tenerse presente que esta disminución puede continuar durante 10 días después de la última dosis y que si la dosis total alcanza 6.5 mg/kg, existe el riesgo de que ocurra daño medular óseo irreversible. La dosis de clorambucilo debe disminuirse si los conteos de los leucocitos o de las plaquetas caen por debajo de los valores normales y debe discontinuarse en una depresión más severa.

Clorambucilo no debe administrarse en dosis completas antes de las 4 semanas de un ciclo completo de terapia por radiación o quimioterapia, debido a la vulnerabilidad de la médula ósea de dañarse bajo estas condiciones. Si en la pre-terapia los conteos de los leucocitos o de las plaquetas están deprimidos por un proceso de enfermedad de la médula ósea previa a la instauración de la terapia, el tratamiento debe establecerse a una dosis reducida.

Conteos continuos bajos de neutrófilos o de plaquetas o linfocitosis periférica sugieren infiltración de la médula ósea. Si se confirma por un 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 su acción depresora de la médula ósea. En humanos, dosis orales únicas de 20 mg o más pueden producir náusea y vómito.

Los niños con síndrome nefrótico y los pacientes que reciben altas dosis de clorambucilo pueden tener un incremento en el riesgo de convulsiones. Como con cualquier fármaco potencialmente epileptogénico, debe tenerse precaución cuando se administra clorambucilo a pacientes con historial de trastornos de convulsiones o de trauma cefálico, o que reciban dosis elevadas de otros fármacos potencialmente epileptogénicos.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Debido a sus propiedades carcinogénicas, CLORAMBUCILO TABLETAS no debe utilizarse en pacientes con enfermedades que no sean leucemia linfática crónica o linfomas malignos. Cuando se emplea CLORAMBUCILO TABLETAS en la terapia de enfermedades malignas y no malignas se han observado convulsiones, infertilidad, leucemia y malignidades secundarias.

Existen muchos reportes del surgimiento de leucemia aguda en pacientes con enfermedades tanto malignas como no malignas después del tratamiento con clorambucilo. En muchos casos estos pacientes también recibieron otros agentes quimioterapéuticos o algunas formas de terapia por radiación. No es posible la cuantificación del riesgo de inducción de leucemia o carcinoma por el clorambucilo en humanos. La evaluación de los datos publicados sobre el desarrollo de leucemia en pacientes que han recibido clorambucilo (y otros agentes alquilantes) sugieren que el riesgo de leucemogénesis se incrementa, tanto por la cronicidad del tratamiento, como por las dosis acumulativas elevadas. No obstante, ha sido imposible definir una dosis acumulativa por debajo de la cual no exista riesgo de inducción de malignidades secundarias. Los beneficios potenciales de la terapia con clorambucilo deben considerarse en base individual contra el posible riesgo de inducción de malignidad secundaria.

Se ha demostrado que CLORAMBUCILO TABLETAS causa daño cromosómico en humanos. También se ha observado esterilidad reversible y permanente en ambos sexos que hayan recibido clorambucilo.

Se ha documentado una alta incidencia de esterilidad al administrar clorambucilo a varones durante la pubertad y pre-pubertad. También se ha observado azoospermia prolongada o permanente en varones adultos. Mientras que la mayoría de los reportes de disfunción gonadal secundaria atribuida al clorambucilo está relacionada con el sexo masculino, la inducción de amenorrea con los agentes alquilantes en el sexo femenino está bien documentada y el clorambucilo es capaz de provocar amenorrea. Estudios de autopsia en ovarios de mujeres con linfoma maligno tratadas con terapia combinada incluyendo clorambucilo, han demostrado varios grados de fibrosis, vasculitis y reducción de los folículos primordiales.

Se han reportado casos raros de rash cutáneo progresivo a eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson. El clorambucilo debe discontinuarse inmediatamente en los pacientes que desarrollen reacciones cutáneas.

#### **Efectos indeseables:**

Hematológico: El efecto adverso de mayor frecuencia es depresión de la médula ósea. Aunque la depresión de la médula ósea ocurre frecuentemente, de forma general ésta es reversible si se suspende el clorambucilo a tiempo. Sin embargo, se ha reportado fallo medular óseo irreversible.

Gastrointestinal: Los efectos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y ulceración oral son poco frecuentes.

SNC: Temblores, palpitaciones musculares, mioclonía, confusión, agitación, ataxia, paresis flácida y alucinaciones se han reportado como experiencias adversas raras, las cuales se resuelven al discontinuar el tratamiento. Raramente se han observado crisis convulsivas focales o generalizadas que pueden ocurrir en niños y adultos, tanto en dosis terapéuticas diarias como en regímenes de dosificación por pulso o en sobredosis aguda.

Dermatológico: Después de la dosificación inicial y subsecuente se han reportado reacciones alérgicas como urticaria y edema angioneurótico. Existen reportes de hipersensibilidad de la piel (incluyendo reportes raros de rash cutáneo progresivo a edema multiforme, necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson).

Misceláneos: Otras reacciones adversas reportadas incluyen fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad e ictericia, fiebre, neuropatía periférica, neumonía intersticial, cistitis estéril, infertilidad, leucemia y malignidades secundarias.

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

Administración:

Para administración oral.

Dosis:

Adultos:

Enfermedad de Hodgkin:

Utilizada como agente único en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada la dosis típica es de 0.2 mg/kg/día durante 4 – 8 semanas. CLORAMBUCILO TABLETAS generalmente se incluye como terapia combinada y se utilizan un número de regímenes. CLORAMBUCILO TABLETAS se ha utilizado como una alternativa de la mostaza nitrogenada con reducción en la toxicidad, pero con resultados terapéuticos similares.

Linfomas no Hodgkin:

Usado como agente único la dosis usual es de 0.1 – 0.2 mg/kg/día por 4 – 8 semanas inicialmente, entonces la terapia de mantenimiento se administra ya sea por una dosis diaria reducida o por ciclos de tratamiento intermitentes. CLORAMBUCILO TABLETAS es útil para el tratamiento de pacientes con linfoma linfocítico difuso avanzado y aquellos que han tenido recaída después de radioterapia. No existe diferencia significativa en el índice de respuesta general obtenida con el clorambucilo como agente único y en terapia combinada en pacientes con linfoma linfocítico no Hodgkin avanzado.

Leucemia linfocítica crónica:

El tratamiento con CLORAMBUCILO TABLETAS se inicia generalmente después que el paciente ha desarrollado los síntomas o cuando hay evidencia de afectación de la función de la médula ósea (pero no fallo de la médula ósea) según se indica por el conteo de sangre periférica. Inicialmente CLORAMBUCILO TABLETAS se administra a una dosis de 0.15 mg/kg/día hasta que el conteo de leucocitos totales haya descendido a 10,000 por  $\mu\text{L}$ . El tratamiento debe reanudarse 4 semanas después del primer ciclo y continuarse con una dosis de 0.1 mg/kg/día.

En una proporción de pacientes, generalmente después de 2 años de tratamiento, el conteo de leucocitos en sangre baja al rango normal, el bazo y los nódulos linfáticos se reducen a un tamaño prácticamente impalpable y la proporción de linfocitos en la médula ósea disminuye a menos del 20 por ciento. Los pacientes con evidencia de insuficiencia de médula ósea deben tratarse primeramente con prednisolona y es necesario tener evidencia de regeneración medular antes de comenzar el tratamiento con CLORAMBUCILO TABLETAS. La terapia con regímenes intermitentes a dosis elevadas se ha comparado con dosis diarias de CLORAMBUCILO TABLETAS, pero no se ha detectado diferencia significativa en cuanto a la respuesta terapéutica o a la frecuencia de efectos secundarios entre los dos grupos de tratamiento.

Macroglobulinemia de Waldenstrom:

CLORAMBUCILO TABLETAS es el tratamiento de elección en esta indicación. Se recomiendan dosis iniciales de 6 – 12 mg diarios hasta que aparezca leucopenia, seguidas de 2–8 mg diarios indefinidamente.

Niños:

CLORAMBUCILO TABLETAS puede emplearse en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y de linfomas no Hodgkin en niños. Los regímenes de dosis son similares a los utilizados en adultos.

Uso en Ancianos:

No se han realizado estudios específicos en ancianos no obstante, pudiera ser recomendable monitorear las funciones hepática y renal, teniendo precaución en el caso de que ocurriera afectación grave.

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

No se recomienda la vacunación con organismos vivos en individuos inmunocomprometidos. Los pacientes que reciben fenilbutazona pueden requerir una dosis reducida de CLORAMBUCILO TABLETAS.

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

Embarazo: Categoría D

CLORAMBUCILO TABLETAS puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha observado agenesia renal unilateral en dos descendencias de madres que han recibido clorambucilo durante el primer trimestre. En fetos de ratas que recibieron clorambucilo se han observado malformaciones urogenitales, incluyendo ausencia de un riñón. No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si el

fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el fármaco, se le debe advertir sobre el daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que eviten el embarazo.  
Lactancia:

Se desconoce si el fármaco se excreta por la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves para el lactante causadas por el clorambucilo, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o suspender el fármaco, tomando en consideración la importancia del mismo para la madre.

Uso Pediátrico:

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

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

No procede.

### **Sobredosis:**

El efecto principal de una sobredosis inadvertida al clorambucilo es pancitopenia reversible. También ha ocurrido toxicidad neurológica que varía desde agitación y ataxia hasta convulsiones múltiples del gran mal. Como no existe antídoto conocido, debe monitorearse el cuadro sanguíneo cuidadosamente e instituir medidas de soporte generales, conjuntamente con transfusiones adecuadas, si fuera necesario. El clorambucilo no es dializable.

La LD<sub>50</sub> oral en dosis únicas es 123 mg/kg. En ratas una dosis única intraperitoneal de 12.5 mg/kg de clorambucilo produce los efectos típicos de la mostaza nitrogenada.; estos incluyen atrofia de la membrana mucosa intestinal y de los tejidos linfoides, linfopenia severa que se hace máxima a los 4 días, anemia y trombocitopenia. Después de esta dosis los animales comienzan a recobrase dentro de los 3 días y se tornan normales aproximadamente en una semana, aunque la médula ósea puede no tornarse completamente normal hasta unas 3 semanas. Una dosis intraperitoneal de 18.5 mg/kg mata al 50 % de las ratas con el desarrollo de convulsiones. En ratas a las que se les administraron dosis únicas de hasta 50 mg/kg por vía oral hubo recuperación. Tales dosis provocaron bradicardia, exceso de salivación, hematuria, convulsiones y disfunción respiratoria.

Tratamiento de sobredosificación:

Para aumentar la eliminación – Evacuación inmediata del estómago.

Monitoreo – Monitoreo de los conteos sanguíneos por lo menos tres veces a la semana durante 3 semanas al menos o hasta que la función de la médula ósea se haya recuperado.

Cuidado de soporte – Tratamiento de soporte sintomático. Los pacientes en los cuales se confirme o se sospeche una sobredosis intencional deben remitirse a una consulta de psiquiatría.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01AA02

Grupo farmacoterapéutico: L –Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01A-Agentes antiqelantes, L01AA- Análogos de la mostaza nitrogenada

Clorambucilo es un agente alquilante bifuncional del tipo de la mostaza nitrogenada.

Clorambucilo no es específico de la fase del ciclo celular, aunque también es citotóxico a las células no proliferativas. La actividad ocurre como resultado de la formación de un ión etilenamónio inestable, el cual se alquila o se une con muchas estructuras moleculares intracelulares, incluyendo los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe

fundamentalmente a entrecruzamientos de las cadenas del DNA, lo cual inhibe la síntesis del ácido nucleico.

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

El clorambucilo se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal. Después de dosis únicas orales de 0.6 a 1.2 mg/kg los niveles pico del clorambucilo en el plasma ( $C_{max}$ ) se alcanzan dentro de 1 hora y la vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) del fármaco inalterado se estima a las 1.5 horas. El clorambucilo sufre un metabolismo rápido a ácido fenilacético mostaza, el metabolito principal, siendo la excreción combinada de clorambucilo y ácido fenilacético mostaza extremadamente baja – menos del 1 % en 24 horas. En un estudio con 12 pacientes a los que se les administraron dosis únicas orales de 0.2 mg/kg de CLORAMBUCILO TABLETAS la dosis media (12 mg) ajustada ( $\pm$  SD)  $C_{max}$  de clorambucilo en plasma fue  $492 \pm 160$  ng/ml, el ABC fue  $883 \pm 329$  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  $306 \pm 73$  ng/ml, el ABC fue  $1204 \pm 285$  ng.h/ml,  $t_{1/2}$  fue de  $1.8 \pm 0.4$  horas y  $t_{max}$  fue  $1.9 \pm 0.7$  horas.

El clorambucilo y sus metabolitos se unen extensamente a las proteínas del plasma y tejidos. El 99 % del clorambucilo se une a las proteínas plasmáticas *in vitro*, específicamente la albúmina. No se han determinado los niveles de clorambucilo en los fluidos cerebroespinales. La evidencia de teratogenicidad en humanos sugiere que el fármaco atraviesa la placenta.

El clorambucilo se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente a ácido fenilacético mostaza, el cual tiene actividad antineoplásica. El clorambucilo y su metabolito principal se degradan espontáneamente *in vivo* formando derivados monohidroxi y dihidroxi. Después de una dosis única de clorambucilo marcado ( $^{14}C$ ) aproximadamente del 15 % al 60 % de la radioactividad aparece en la orina después de 24 horas. Nuevamente, menos del 1 % de la radioactividad urinaria es en forma de clorambucilo ácido fenilacético mostaza. En resumen, los datos farmacocinéticos sugieren que el clorambucilo oral sufre una absorción gastrointestinal y eliminación plasmática rápidas y que es casi completamente metabolizado, teniendo una muy baja excreción urinaria.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2021.