

## 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>	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., MAHARASHTRA, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-10-097-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de junio de 2010
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Clorambucilo *	2,0 mg
* Se adiciona 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:

Clorambucil, Tabletas se indica en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, ciertas formas de linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica y macroglobulinemia de Waldenstrom.

### Contraindicaciones:

Clorambucil, Tabletas no debe administrarse a pacientes cuya enfermedad haya demostrado anteriormente resistencia a este agente.

No debe administrarse a los pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al clorambucil.

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

### Precauciones:

#### Generales:

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 continúa. 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 clorambucil 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 clorambucil 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.

El Clorambucil 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 clorambucil no debe exceder 0,1 mg/kg. El Clorambucil parece estar relativamente libre de efectos secundarios gastrointestinales u otra evidencia de toxicidad aparte de la acción depresora de la médula ósea. En humanos, dosis orales únicas de 20 mg o más pueden reducir náusea y vómito.

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

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

Debido a sus propiedades carcinogénicas el Clorambucil no debe utilizarse en pacientes con enfermedades que no sean leucemia linfática crónica o linfomas malignos. Se han observado convulsiones, infertilidad, leucemia y malignidades secundarias cuando se emplea en la terapia de enfermedades malignas y no malignas. Existen muchos reportes del surgimiento de leucemia aguda en pacientes con enfermedades tanto malignas como no malignas después del tratamiento con clorambucil. 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 clorambucil en humanos. La evaluación de los datos publicados sobre el desarrollo de leucemia en pacientes que han recibido clorambucil (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 clorambucil deben considerarse en base individual contra el posible riesgo de inducción de malignidad secundaria.

Se ha demostrado que el Clorambucil causa daño cromosómico en humanos. También se ha observado esterilidad reversible y permanente en ambos sexos que hayan recibido clorambucil.

Se ha documentado una alta incidencia de esterilidad al administrar clorambucil 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 clorambucil está relacionada con el sexo masculino, la inducción de amenorrea con los agentes alquilantes en el sexo femenino está bien documentada y el clorambucil es capaz de provocar amenorrea. Estudios de autopsia en

ovarios de mujeres con linfoma maligno con terapia combinada incluyendo clorambucil, 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 clorambucil 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 manera general ésta es reversible si se suspende el clorambucil a tiempo. Sin embargo, se ha reportado fallo medular óseo irreversible.

Gastrointestinal:

Los efectos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y ulceración oral son pocos 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 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:**

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. El Clorambucil generalmente se incluye como terapia combinada y se utilizan un número de regímenes. 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. Este medicamento 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 clorambucil como agente único y en la terapia combinada en pacientes con linfoma linfocítico no Hodgkin avanzado.

Leucemia linfocítica crónica: El tratamiento con Clorambucil 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 este medicamento se administra a una dosis de 0,15 mg/kg/día después 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 %. Los pacientes con evidencia de insuficiencia medular ósea deben tratarse primeramente con prednisolona y es necesario tener evidencia de regeneración medular antes de comenzar el tratamiento.

La terapia con regímenes intermitentes a dosis elevadas se ha comparado con dosis diarias de Clorambucil, pero no se ha detectado diferencia significativa en cuanto a la respuesta terapéutica o a la frecuencia de efectos entre los dos grupos de tratamiento.

Macroglobulinemia de Waldenstrom:

Clorambucil tabletas es el tratamiento de elección en esta indicación. Se recomiendan dosis iniciales de 6 a 12 mg diarios hasta que aparezca leucopenia, seguidas de 2-8 mg diarios indefinidamente.

Niños: Clorambucil 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 hepáticas y renal, teniendo precaución en el caso que ocurriera afectación grave.

Vía de administración: Oral.

#### **Interacciones 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 Clorambucil tabletas.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría D.

Clorambucil 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 clorambucil durante el primer trimestre. En fetos de ratas que recibieron clorambucil 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 la paciente queda embarazada mientras está tomando CLORAMBUCIL tabletas, se le debe advertir sobre el daño potencial al 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 la lactante causadas por el clorambucil, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o suspender el fármaco, tomando en consideración la importancia del mismo para la madre.

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

No presenta.

#### **Sobredosis:**

El efecto principal de una sobredosis inadvertida al clorambucil es la 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 clorambucil no es dializable.

La LD<sub>50</sub> oral en dosis únicas es de 123 mg/kg. En ratas una dosis única intraperitoneal de 12,5 mg/kg de clorambucil 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 estas dosis los animales comienzan a recobrase dentro de los tres días y se tornan normales aproximadamente en una semana, aunque la médula ósea puede no tornarse completamente normal hasta unas tres 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 le 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 la sobredosis:

Para aumentar la eliminación - Evacuación inmediata del estómago.

Monitoreo – Monitoreo de los conteos sanguíneos por lo menos tres veces a la semana durante tres semanas o al menos hasta que la función medular 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:**

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

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 etilenamonio 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 Clorambucil se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal. Después de dosis únicas orales de 0,6 a 1,2 mg/kg los niveles pico de clorambucil en el plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 clorambucil sufre un metabolismo rápido a ácido fenilacético mostaza, el metabolismo principal, siendo la excreción combinada de clorambucil y ácido fenilacético mostaza extremadamente baja – menos del 1 % en 24 horas. En un estudio con 12 pacientes a los que se le administraron dosis únicas orales de 0,2 mg/kg de Clorambucil tabletas, la dosis media (12 mg) ajustada ( $\pm$  SD)  $C_{m\acute{a}x}$  de 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  $t_{m\acute{a}x}$  fue  $0,83 \pm 0,53$  horas. Para el metabolito principal, el ácido fenilacético mostaza, la dosis media (12 mg) ajustada ( $\pm$  SD)  $C_{m\acute{a}x}$  de clorambucil en plasma fue de  $306 \pm 73$  ng/mL, el ABC fue  $1204 \pm 285$  ng.h/mL,  $t_{1/2}$  fue de  $1,8 \pm 0,4$  horas y  $t_{m\acute{a}x}$  fue  $1,9 \pm 0,7$  horas.

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

El clorambucil se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente a ácido fenilacético mostaza, en la cual tiene actividad antineoplásica. El clorambucil y su metabolito principal se degradan espontáneamente *in vivo* formando derivados monohidroxi y dihidroxi. Después de una dosis única de Clorambucil marcado ( $^{14}\text{C}$ ) 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 clorambucil o ácido fenilacético mostaza. En resumen, los datos farmacocinéticos sugieren que el clorambucil oral sufre una absorción gastrointestinal y eliminación plasmática rápidas y que es casi completamente metabolizado, teniendo muy baja excreción urinaria.

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

No procede.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 31 de agosto de 2015.