

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clorambucilo Aspen 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg del principio activo clorambucilo.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido también contiene 67,65 mg de lactosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (Comprimido)
Comprimido redondo biconvexo, de color marrón, grabado en una de las caras con "L" y con "GX EG3" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Clorambucilo está indicado en el tratamiento de:

- la enfermedad de Hodgkin;
- ciertas formas de linfoma no Hodgkin;
- leucemia linfocítica crónica;
- macroglobulinemia de Waldenström.

4.2 Posología y forma de administración

Deberá consultarse la documentación pertinente para obtener información detallada sobre las pautas del tratamiento empleadas.

Clorambucilo Aspen es un citotóxico activo y solamente se debe administrar bajo la supervisión de un servicio especializado en oncología que disponga de instalaciones para la vigilancia regular de los efectos bioquímicos y hematológicos clínicos durante y después de la administración.

Posología

Enfermedad de Hodgkin

En monoterapia en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada, la dosis habitual es de 0,1-0,2 mg/kg/día durante 4-8 semanas.

Clorambucilo Aspen se utiliza habitualmente en terapia combinada, habiéndose utilizado diferentes pautas. Clorambucilo Aspen se ha utilizado como alternativa a la mostaza nitrogenada, con una menor toxicidad pero resultados terapéuticos similares.

Linfoma no Hodgkin

En monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 0,1 - 0,2 mg/kg/día inicialmente durante 4 - 8 semanas, seguida de una terapia de mantenimiento, ya sea con una dosis diaria menor o con ciclos de tratamiento intermitentes.

Clorambucilo Aspen es útil en el tratamiento de pacientes con linfoma linfocítico difuso y de pacientes con recaída tras la radioterapia.

No se han observado diferencias significativas en la tasa global de respuesta con clorambucilo en monoterapia o en terapia combinada en pacientes con linfoma linfocítico no Hodgkin avanzado.

Leucemia linfocítica crónica

El tratamiento con Clorambucilo Aspen generalmente se inicia después de que el paciente ha desarrollado síntomas o cuando hay evidencia de afectación de la función de médula ósea (pero no fracaso medular), según los resultados del hemograma en sangre periférica.

Inicialmente, Clorambucilo Aspen se administra a una dosis de 0,15 mg/kg/día hasta que la cifra total de leucocitos se haya reducido a 10.000 por μ l.

Puede reanudarse el tratamiento cuatro semanas después del fin del primer ciclo y continuarse a una dosis de 0,1 mg/kg/día.

En algunos pacientes, generalmente después de dos años de tratamiento, el recuento de leucocitos vuelve a niveles normales, la esplenomegalia y las adenopatías previas se hacen impalpables y el porcentaje de linfocitos en médula ósea se reduce a menos del 20 %.

Los pacientes con evidencia de insuficiencia de la médula ósea deben tratarse en primer término con prednisolona y no comenzar el tratamiento con Clorambucilo Aspen hasta que se observen signos de regeneración medular.

Se ha comparado la administración intermitente a dosis altas de Clorambucilo Aspen frente a su administración diaria, pero sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la respuesta terapéutica o la frecuencia de los efectos secundarios.

Macroglobulinemia de Waldenström

Clorambucilo Aspen es uno de los tratamientos de elección en esta indicación.

La dosis de inicio recomendada es de 6 - 12 mg al día hasta que se observe leucopenia y, a continuación, 2 - 8 mg al día de forma indefinida.

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

El clorambucilo tiene una excreción urinaria extremadamente baja y, por lo tanto, la excreción renal no se considera una vía importante para la eliminación del clorambucilo. No se considera necesario ajustar la

dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se han realizado estudios formales sobre los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del clorambucilo..

Insuficiencia hepática

Debe controlarse estrechamente la presencia de signos y síntomas de toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Población pediátrica

Clorambucilo Aspen puede utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y de linfoma no Hodgkin de la población pediátrica. Las pautas de tratamiento son similares a las de los adultos.

Personas de edad avanzada

Aunque no se han llevado a cabo estudios específicos en esta población, se recomienda controlar la función renal y hepática y tener precaución en caso de afectación importante.

Si bien en los ensayos clínicos no hubo diferencias relacionadas con la edad en cuanto a la respuesta, la dosificación del medicamento deberá ajustarse en pacientes de edad avanzada, iniciando el tratamiento, normalmente, en el extremo inferior del intervalo de dosificación.

Forma de administración

Clorambucilo Aspen se toma por vía oral. Se ha demostrado que el pH gástrico alto disminuye significativamente la biodisponibilidad de Clorambucilo Aspen, por lo tanto se recomienda su ingestión con el estómago vacío (al menos una hora antes o tres horas después de las comidas).

4.3 Contraindicaciones

Uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades no malignas.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La inmunización con vacunas de microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos, por lo que no se recomiendan estas vacunas.

Los pacientes que puedan ser sometidos a un autotrasplante de células madre no deben ser tratados a largo plazo con clorambucilo.

Manejo seguro de este medicamento

Ver sección 6.6.

Controles

Dado que este medicamento podría producir una supresión irreversible de la médula ósea, se recomienda la práctica frecuente de hemogramas en los pacientes en tratamiento. La dosis total en la región de 6,5 mg/kg de peso corporal se asocia con riesgo de daño irreversible de la médula ósea.

A dosis terapéuticas, este medicamento reduce los linfocitos y ejerce un menor efecto sobre los neutrófilos y las plaquetas y sobre los niveles de hemoglobina. No se precisa la suspensión de este medicamento al primer signo de reducción de los neutrófilos, pero debe tenerse presente que la reducción puede continuar durante 10 días o más después de la última dosis.

Este medicamento no debe administrarse a pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia u otros agentes citotóxicos. Este medicamento debe utilizarse con precaución, únicamente en pacientes con la función de la médula ósea deprimida o infiltración linfocítica de la misma. En caso de infiltración linfocítica de la médula ósea o de médula ósea hipoplásica, la dosis diaria no deberá superar los 0,1 mg/kg de peso corporal.

La población pediátrica con síndrome nefrótico, los pacientes en tratamiento con regímenes de pulsos altos y los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos deberán controlarse estrechamente tras la administración de este medicamento, ya que podrían presentar un mayor riesgo de convulsiones.

Mutagenia y carcinogenia

Este medicamento ha mostrado provocar lesión de cromátides o cromosomas en el hombre y se ha demostrado que es cancerígeno en los animales. La posibilidad de un efecto similar debe tenerse en cuenta al diseñar el tratamiento a largo plazo del paciente. Se han descrito neoplasias malignas secundarias, por lo común, neoplasias hematológicas secundarias agudas (sobre todo, leucemia y síndrome mielodisplásico), en especial tras el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Un estudio comparativo entre pacientes con cáncer de ovario tratadas o no con agentes alquilantes demostró que el empleo de alquilantes, incluido clorambucilo, había aumentado significativamente la incidencia de leucemia aguda. Se ha descrito la presentación de leucemia mielógena aguda en un pequeño porcentaje de pacientes con clorambucilo como tratamiento adyuvante a largo plazo de un cáncer de mama.

Al considerar el uso de clorambucilo, deberá sopesarse el riesgo leucemógeno frente al beneficio terapéutico potencial.

Intolerancias al azúcar

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomiendan las vacunas de microorganismos vivos en los pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

Los análogos del nucleósido purina (tales como fludarabina, pentostatina y cladribina) aumentan la citotoxicidad de clorambucilo *ex vivo*. Clínicamente se ha demostrado que la combinación de análogos de nucleósidos de purina y agentes alquilantes produce altas tasas de respuesta a las enfermedades, pero las combinaciones también han dado lugar a mayores tasas de toxicidades hematológicas. Los estudios en animales indican que los pacientes que reciben fenilbutazona pueden requerir una reducción de las dosis estándar de clorambucilo debido a la posibilidad de una mayor toxicidad del clorambucilo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se recomiendan las precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquier miembro de la pareja está recibiendo este medicamento. Se debe informar a la pareja de los medicamentos que afectan a las células germinales. Deberá evitarse el uso de este producto durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, a menos que el médico lo considere absolutamente esencial.

Lactancia

Las madres en tratamiento con este medicamento no deben amamantar.

Fertilidad

Se ha notificado que el clorambucilo puede dar lugar a la supresión de la función ovárica y producir amenorrea tras su administración.

Aunque se han observado casos de azoospermia como consecuencia del tratamiento con clorambucilo, se calcula que es necesaria una dosis total de como mínimo 400 mg. Se han observado distintos grados de recuperación de la espermatogénesis en pacientes con linfoma tras el tratamiento con este medicamento a una dosis total de 410 - 2600 mg.

Teratogenicidad

Al igual que otros agentes citotóxicos, este medicamento es potencialmente teratógeno (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de información sobre los efectos del clorambucilo sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se carece de documentación clínica actual sobre este producto que pueda utilizarse para determinar la frecuencia de sus reacciones adversas, que pueden variar en incidencia dependiendo de la dosis recibida y también de si se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal		Efectos adversos
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Neoplasias malignas hematológicas secundarias agudas (en especial, leucemia y síndrome mielodisplásico), particularmente después del tratamiento a largo plazo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o supresión de médula ósea ¹ .
	Frecuentes	Anemia.
	Muy raras	Insuficiencia de médula ósea irreversible.
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad, como urticaria o edema angioneurótico, tras la administración inicial o repetida.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones en la población pediátrica con síndrome nefrótico.
	Raras	Convulsiones ² , focales y/o generalizadas en niños y adultos con dosis diarias terapéuticas o pautas de pulso alto de clorambucilo.
	Muy raras	Trastornos del movimiento, como temblor, sacudidas musculares y mioclonos sin convulsiones. Neuropatía periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Fibrosis intersticial pulmonar ³ , neumonía intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, diarrea y ulceración de la boca.
Trastornos hepato biliarios	Raras	Hepatotoxicidad, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción.
	Raras	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica ⁴ .
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Cistitis estéril.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Amenorrea, azoospermia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Pirexia.

1. Aunque la supresión de la médula ósea es frecuente, por lo general es reversible si el clorambucilo se retira a tiempo.
2. Podrían ser especialmente susceptibles los pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.
3. En ocasiones, se ha señalado fibrosis pulmonar intersticial grave en pacientes con leucemia linfocítica crónica en tratamiento prolongado con clorambucilo. La fibrosis pulmonar puede revertir al suspender la administración de clorambucilo.
4. Se ha notificado erupción cutánea que progresa a cuadros graves, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

La pancitopenia reversible fue el primer hallazgo de las sobredosis inadvertidas de clorambucilo. También se ha descrito toxicidad neurológica, abarcando desde agitación y ataxia hasta múltiples crisis de gran mal.

Tratamiento

Dado que no hay antídoto conocido, deberá vigilarse estrechamente el hemograma e instituir medidas generales de soporte, junto con transfusiones apropiadas si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA02.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

El efecto citotóxico del clorambucilo se debe tanto al clorambucilo como a su metabolito principal, mostaza de ácido fenilacético (ver sección 5.2).

Mecanismo de resistencia

Clorambucilo es un derivado aromático de la mostaza nitrogenada y la resistencia a las mostazas nitrogenadas se ha señalado como secundaria para: alteraciones en el transporte de estos agentes y sus metabolitos a través de varias proteínas multirresistentes, alteraciones en la cinética del entrecruzamiento del ADN formado por estos agentes y cambios en apoptosis y actividades de reparación del ADN alterado. Clorambucilo no es un sustrato de la proteína 1 multirresistente (MRP1 o ABCC1), pero sus conjugados glutatiónicos son sustratos de MRP1 (ABCC1) y MRP2 (ABCC2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Clorambucilo se absorbe bien mediante difusión pasiva en el tracto gastrointestinal y puede medirse dentro de los 15 - 30 minutos siguientes a la administración. La biodisponibilidad oral de clorambucilo es de aproximadamente entre un 70% y 100% tras la administración de dosis únicas de 10 - 200 mg. En un estudio con 12 pacientes a los que se le administraron dosis únicas orales de 0,2 mg/kg de clorambucilo, la dosis media ajustada C_{max} en plasma (492 ± 160 ng/ml), ocurrió 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 la administración de dosis orales de entre 15 y 70 mg (2 veces la variabilidad intrapaciente y 2-4 veces la variabilidad entre pacientes en AUC (área bajo la curva)).

La absorción de clorambucilo se reduce cuando se toma después de las comidas. En un estudio de 10 pacientes, la ingesta de comida aumentó la mediana del tiempo para alcanzar la C_{max} en más de un 100 %, redujo la concentración plasmática máxima en más de un 50 % y redujo la media del AUC (0- ∞) en aproximadamente un 27 % (ver sección 4.2).

Distribución

Clorambucilo tiene un volumen de distribución de aproximadamente 0,14 - 0,24 l/kg. Clorambucilo se une covalentemente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (98 %), y se une covalentemente a los eritrocitos.

Biotransformación

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

Tras la administración de aproximadamente 0,2 mg/kg de clorambucilo por vía oral, se detectó PAAM en el plasma de algunos pacientes a los 15 minutos y se produjo una concentración plasmática ajustada a la media de dosis ($C_{m\acute{a}x}$) de 306 ± 73 nanogramos/ml en el plazo de 1 a 3 horas.

Eliminación

La semivida de eliminación de la fase terminal varía desde 1,3 hasta 1,5 horas para clorambucilo y es de aproximadamente 1,8 horas para PAAM. El grado de excreción renal del clorambucilo o PAAM sin cambios, es muy baja; menos del 1 % de la dosis administrada de cada uno se excreta en la orina en 24 horas, eliminándose el resto de la dosis principalmente como monohidroxi y dihidroxiderivados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenidad y carcinogenicidad

Al igual que otros agentes citotóxicos, el clorambucilo es mutagénico en ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y carcinógeno en animales y seres humanos.

Toxicidad reproductiva

En ratas, el clorambucilo ha demostrado que afecta a la espermatogénesis y causa atrofia testicular.

Teratogenicidad

El clorambucilo ha mostrado inducir anormalidades en el desarrollo como cola corta o enroscada, microcefalia y exencefalia, anormalidades digitales que incluyen ectro-, braqui-, sin- y polidactilia y anomalías de los huesos largos como reducción de la longitud, ausencia de uno o más componentes, ausencia total de puntos de osificación en embriones de ratones y ratas después de una sola administración oral de 4 - 20 mg/kg. También ha mostrado provocar anomalías renales en las crías de ratas tras una sola inyección intraperitoneal de 3 - 6 mg/kg.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa anhidra

Sílice coloidal anhidra

Ácido esteárico

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Macrogol/PEG 400

Óxido de hierro rojo y amarillo sintéticos

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Clorambucilo Aspen comprimidos se presenta en frascos de vidrio ámbar (Tipo III) con cierre de seguridad a prueba de niños en PEAD que contienen 25 y 50 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es un agente citotóxico activo para su uso solamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la administración de este tipo de agentes. Las personas que manipulen este medicamento deberán seguir las instrucciones de uso y manipulación de medicamentos citotóxicos emitidas en las recomendaciones y/o normativas locales.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos. Para un uso seguro de este medicamento comprimidos, se ha de comprobar que la cubierta esté intacta. Los comprimidos de este medicamento no deben partirse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>