

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS**

Clorambucil-BP 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:

Componența pentru un comprimat:

Denumirea componentelor	Cantitatea	Referința / monografia standard
<i>Substanța activă</i>		
Clorambucil	2,0	Ph.Eur.
<i>Excipienți</i>		
Stearat de magneziu	2,0 mg	Ph.Eur
Ludipress® (lactoză, povidonă, crospovidonă)	Până la 100,0 mg	Specificația producătorului

3. FORMA FARMACEUTICĂ:

Comprimate.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE.**4.1 Indicații terapeutice:**

Limfogranulomatoză (maladia Hodgkin);
Limfoame maligne (inclusiv limfosarcomul);
Reticulosarcom;
Leucemia limfatică cronică;
Leucemia cu celulele păroase;
Mielom multiplu;
Cancer ovarian;
Cancer mamar;
Macroglobulinemia Waldenstrom.

4.2 Doze și mod de administrare:

Clorambucil-BP comprimate se administrează pe cale orală și trebuie luat zilnic pe stomacul gol (cu cel puțin o oră înainte de masă sau cel puțin trei ore după masă).

Boala Hodgkin*Adulți*

Utilizat ca monoterapie în tratamentul paliativ al formelor avansate/severe de boală, doza uzuală este de 0,2 mg clorambucil/kg și zi timp de 4-8 săptămâni. Clorambucil-BP este de obicei inclus într-un tratament asociat, fiind utilizate mai multe scheme de administrare uzuale. Clorambucil-BP a fost utilizat ca o alternativă la nitrogen mustard, având toxicitate mai mică, dar cu rezultate terapeutice similare.

Copii

Clorambucil-BP poate fi utilizat în tratamentul bolii Hodgkin la copii. Schemele de administrare uzuale sunt similare celor utilizate pentru adulți.

Limfom non-Hodgkin*Adulți*

Utilizat în monoterapie, doza uzuală este de 0,1-0,2 mg clorambucil/kg și zi, inițial pentru primele 4-8 săptămâni; tratamentul de întreținere va fi apoi urmat cu o doză zilnică redusă sau ca tratament intermitent.

Clorambucil-BP este util în tratamentul limfomului limfocitar difuz avansat, precum și al recăderilor după radioterapie. Nu există o diferență semnificativă în răspunsul general obținut cu clorambucil în monoterapie sau în chimioterapia asociată la pacienții cu limfom limfocitar non-Hodgkin avansat.

Copii

Clorambucil-BP poate fi utilizat în controlul limfoamelor non-Hodgkin la copii. Schemele de administrare uzuale sunt similare celor utilizate pentru adulți.

Leucemia limfocitară cronică

Adulți

Tratamentul cu Clorambucil-BP este de obicei început după apariția simptomelor sau când se evidențiază o funcție medulară afectată (dar nu insuficiență medulară), după cum indică hemoleucograma din sângele periferic.

Inițial, doza recomandată este de 0,15 mg clorambucil/kg și zi, până când numărul total al leucocitelor scade până la 10000/μl. Tratamentul poate fi reluat la 4 săptămâni după terminarea primei cure și continuat cu doze de 0,1 mg clorambucil/kg și zi. La un anumit număr de pacienți, de obicei după aproximativ 2 ani de tratament, numărul leucocitelor este redus până la limita normală, splenomegalia se remite și ganglionii limfatici devin nepalpabili, iar numărul limfocitelor din măduva osoasă este redus sub 20%. Pacienții cu insuficiență medulară vor fi mai întâi tratați cu prednisolon, deoarece este necesară evidențierea regenerării medulare înaintea începerii tratamentului cu Clorambucil-BP. Tratamentul intermitent cu doze mari a fost comparat cu administrarea zilnică a Clorambucil-BP, dar fără a observa diferențe semnificative în răspunsul terapeutic sau în frecvența reacțiilor adverse între cele două grupuri de tratament.

Macroglobulinemia Waldenström

Adulți

Clorambucil-BP este tratamentul de elecție. Doza recomandată inițial este de 6-12 mg clorambucil (3-6 comprimate) pe zi până la apariția leucopeniei, urmate de 2-8 mg zilnic, timp nelimitat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustarea dozelor nu este considerată necesară în cazul pacienților cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de toxicitate. Deoarece clorambucilul este metabolizat în principal la nivelul ficatului, se recomandă reducerea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă. Cu toate acestea, există date insuficiente provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică pentru a putea formula o recomandare specifică de doză.

4.3 Contraindicații:

- Hipersensibilitate la clorambucil, sau alți agenți alchilanți, sau la oricare dintre componentele preparatului;
- Hipoplazie medulară (leucopenie, trombocitopenie marcată);
- Epilepsie;
- Insuficiență renală;
- Insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare:

Clorambucil-BP este un medicament citotoxic activ și va fi utilizat numai sub îndrumarea medicilor cu experiență în administrarea unor astfel de medicamente.

Imunizarea cu vaccin viu poate determina infecții la pacienții imunodeprimați. Prin urmare, imunizarea cu vaccin viu nu este recomandată.

Monitorizare

Deoarece clorambucilul poate determina supresie medulară ireversibilă, hemoleucograma pacienților sub tratament va fi monitorizată atent. În doze terapeutice, clorambucilul are efect supresiv asupra limfocitelor, având un efect mai scăzut asupra neutrofilelor și trombocitelor, ca și asupra valorilor hemoglobinei. Nu este necesară întreruperea tratamentului cu clorambucil la primul semn de scădere a numărului neutrofilelor, dar trebuie reținut că această scădere poate continua 10 zile sau mai mult după ultima doză.

Clorambucilul nu va fi administrat pacienților care au fost supuși radioterapiei sau au primit alte medicamente citotoxice. În cazul prezenței la nivel medular a infiltratului limfocitar sau dacă măduva este hipoplazică, doza zilnică nu va depăși 0,1 mg clorambucil/kg.

Copiii cu sindrom nefrotic, pacienții cărora li s-au prescris scheme de administrare cu doze mari (puls-terapie) și pacienții cu antecedente de convulsii vor fi monitorizați cu atenție după administrarea de clorambucil, deoarece pot prezenta un risc crescut de convulsii.

Mutagenitate și carcinogenitate

S-a observat că clorambucilul determină afectarea cromatidelor sau cromozomilor la om.

După tratamentul cu clorambucil, mai ales pe termen lung, a fost raportată dezvoltarea unei malignități hematologice secundare (incluzând leucemie și sindrom mielodisplazic). Totuși, nu este clar dacă leucemia acută a fost o parte din evoluția naturală a bolii sau dacă a fost determinată de chimioterapie.

O comparație între pacientele cu cancer ovarian avansat care au primit medicamente alchilante și cei care nu au primit, a arătat că utilizarea medicamentelor alchilante, inclusiv clorambucil, a crescut semnificativ incidența leucemiei acute.

Leucemia mieloidă acută a fost raportată într-o proporție mică din pacienții care au primit clorambucil ca tratament adjuvant pe termen lung pentru cancer de sân.

Când se ia în considerare utilizarea clorambucilului trebuie pus în balanță riscul leucemogenic față de potențialul beneficiu terapeutic.

Clorambucil-BP comprimate conține lactoză, de aceea, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiuni:

La administrarea concomitentă cu remediile uricozurice (cresc eliminarea acidului uric cu urina) se mărește riscul nefropatiei.

La indicarea concomitentă cu preparatele cu acțiune mielosupresivă are loc potențarea și sumarea reacțiilor adverse.

Crește toxicitatea remediilor medicamentoase ce au un grad mare de legare de proteinele plasmatică ca urmare a interacțiunii concurente.

Administrarea concomitentă cu preparatele imunodepresante (GCS, azatioprină, ACTH, ciclofosamidă, ciclosporină, citarabină, mercaptopurina) crește riscul dezvoltării infecției și tumorilor secundare.

Administrarea concomitentă cu lovastatină la pacienții supuși transplantului cardiac crește riscul dezvoltării necrozei acute a mușchilor striati și insuficienței renale acute.

La administrarea concomitentă cu antidepresantele triciclice, inhibitorii MAO, fenotiazină, tioxanteni se reduce pragul convulsiv și crește riscul declanșării acceselor convulsive.

Studiile experimentale indică faptul că pacienții care primesc fenilbutazonă pot avea nevoie de reducerea dozelor standard de clorambucil datorită posibilității creșterii toxicității clorambucilului.

4.6 Administrarea în sarcină și perioada de alăptare:

Utilizarea clorambucilului trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Pentru fiecare caz în parte, trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu matern/risc fetal.

Ca și în cazul celorlalte chimioterapii citotoxice, este recomandată utilizarea metodelor contraceptive adecvate, atunci când un partener primește clorambucil.

Pe parcursul tratamentului cu clorambucil e necesar de întrerupt alăptarea la sân.

4.7 Influența asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje:

Pe parcursul tratamentului este necesar de evitat conducerea autovehiculelor, manevrarea utilajelor sau alte activități ce necesită o viteză sporită a reacțiilor psihomotore.

4.8 Reacții adverse:

Pentru acest medicament nu există documentație clinică de ultimă oră care să poată fi utilizată ca suport pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Incidența reacțiilor adverse poate varia în funcție de doza administrată și de asocierea cu alte medicamente.

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență conform convenției MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Frecvente: neoplazii maligne hematologice acute secundare (în special leucemie și sindrom mielodisplazic), mai ales după tratament de lungă durată.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie sau supresie medulară.

Frecvente: anemie.

Foarte rare: insuficiență medulară ireversibilă.

Deși această supresie apare frecvent, este de obicei reversibilă, dacă clorambucilul este întrerupt suficient de repede.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie.

Rare: reacții alergice, ca de exemplu, urticaria și edemul angioneurotic după cura inițială sau consecutivă, Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Erupțiile cutanate tranzitorii, în cazuri rare au progresat spre afecțiuni grave, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: convulsii la copiii cu sindrom nefrotic.

Rare: convulsii locale și/sau generalizate la copii și adulți care au primit doze zilnice terapeutice sau scheme de administrare cu doze mari (puls-terapie) cu clorambucil în doze mari.

Foarte rare: tulburări de mișcare inclusiv tremor, ticuri nervoase și mioclonie în absența convulsiilor, neuropatia periferică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: fibroza pulmonară interstițială, pneumonia interstițială.

Ocazional, a fost raportată fibroza pulmonară interstițială severă, la pacienții cu leucemie limfocitară cronică tratați cu clorambucil pe termen lung. Fibroza pulmonară poate fi reversibilă o dată cu întreruperea tratamentului cu clorambucil.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: tulburări gastro-intestinale, cum ar fi greața și vărsăturile, diaree și ulcerație bucală.

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatotoxicitate, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie.

Rare: reacții alergice, ca de exemplu, urticaria și edemul angioneurotic după cura inițială sau consecutivă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Erupțiile cutanate tranzitorii, în cazuri rare au progresat spre afecțiuni grave, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică.

Tulburări renale și urinare

Foarte rare: cistită sterilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: febră medicamentoasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md.

4.9 Supradozare:

Simptome: pancitopenia reversibilă a fost principalul efect al supradozajului accidental cu clorambucil. Au fost observate de asemenea semne de toxicitate neurologică, de la comportament agitat și ataxie până la convulsii multiple.

Tratament: deoarece nu se cunoaște nici un antidot specific al clorambucilului, tabloul hematologic trebuie monitorizat minuțios, cu instituirea măsurilor de susținere generale și, dacă este necesar, cu efectuarea transfuziilor de sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE.

5.1 Proprietăți farmacodinamice:

Mecanismul de acțiune

Clorambucil este un derivat aromatic al nitrogen mustard, care acționează ca un agent alchilant bifuncțional. În plus față de efectele pe care le are la nivelul replicării ADN-ului și anume prin formarea unui radical etilenimonium puternic reactiv între 2 lanțuri ale spiralei ADN, cu interferarea ulterioară în replicare, clorambucilul induce apoptoza celulară prin acumulare de p53 citosolic și activarea ulterioară a unui promotor al apoptozei.

Efectul citotoxic al clorambucilului se datorează atât clorambucilului ca atare cât și metabolitului său principal, acidul fenilacetic mustard.

În doze terapeutice inhibă sinteza limfocitelor, determinând astfel o influență mai redusă asupra neutrofilelor, trombocitelor, eritrocitelor. Poate provoca mielosupresie ireversibilă. Efectele clinice survin de regulă peste 3-4 săptămâni.

Mecanismul de rezistență

Clorambucilul este un derivat aromatic al nitrogen mustard și rezistența la derivații nitrogen mustard a fost raportată ca fiind secundară modificărilor la nivelul transportului acestor agenți și a metaboliților lor prin intermediul a diferite proteine multi-rezistente, modificărilor cineticii legăturilor dintre lanțurile de ADN formate prin intermediul acestor agenți și modificărilor în apoptoză și a activității de reparare a ADN-ului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice:

Absorbție

Clorambucilul este bine absorbit prin difuzie pasivă din tractul gastrointestinal și poate fi determinat în 15-30 de minute de la administrare. Biodisponibilitatea clorambucilului administrat oral este de aproximativ 70% până la 100% după administrarea unei doze unice de 10-200 mg. În concordanță cu absorbția rapidă și predictibilă a clorambucilului, variabilitatea inter-individuală a farmacocineticii clorambucilului la nivel plasmatic s-a dovedit a fi relativ scăzută ulterior administrării unor doze orale cuprinse între 15 și 70 mg (de 2 ori variabilitatea intraindividuală și de 2-4 ori variabilitatea interindividuală la nivelul ASC(aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice)).

Absorbția clorambucilului este redusă în cazul administrării după masă. Alimentele au determinat creșterea timpului mediu de atingere a C_{max} cu mai mult de 100%, reducerea concentrației plasmatice maxime cu mai mult de 50% și reducerea ASC_{0-∞} mediu cu aproximativ 27%.

Distribuție

Clorambucilul are un volum de distribuție de aproximativ 0,14 – 0,24 L/kg. Clorambucilul se leagă covalent la nivelul proteinelor plasmatice, în special de albumină (98%) și se leagă covalent de hematii.

Metabolizare

Clorambucilul este metabolizat intensiv la nivelul ficatului prin monodichloroetilare și β-oxidare, cu formarea acidului fenilacetic mustard (PAAM) ca metabolit principal care prezintă activitate alchilantă la animale. Clorambucilul și PAAM se degradează *in vivo* cu formarea unor derivați monohidroxilați și dihidroxilați. În plus, clorambucilul reacționează cu glutatationul cu formarea unor conjugați mono și diglutation conjugați. După administrarea unei doze orale de clorambucil de aproximativ 0,2 mg/kg, PAAM a fost detectat în plasma unor pacienți chiar și la 15 minute iar concentrația plasmatică medie ajustată la doză (C_{max}) de 306±73 nanograme/ml a fost atinsă în 1 până la 3 ore.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la 1,3 la 1,5 ore pentru clorambucil și este de aproximativ 1,8 ore pentru PAAM. Procentul eliminării sub formă nemodificată a clorambucilului sau PAAM-ului pe cale renală este foarte scăzut; mai puțin de 1% din doza administrată din fiecare dintre aceste substanțe este excretată în urină în 24 de ore, restul dozei eliminându-se în principal sub formă de derivați monohidroxilați și dihidroxilați.

5.3 Date privind inofensivitatea preclinică:

Mutagenitate și carcinogenitate

Similar altor medicamente citotoxice, clorambucilul este mutagen la testele de genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo* și carcinogen la om și animale.

Efecte asupra fertilității

La șobolani s-a arătat că clorambucil afectează spermatogeneza și produce atrofie testiculară.

Teratogenitate

La șoareci s-a arătat că clorambucil induce anormalități de dezvoltare, ca de exemplu coadă scurtă sau creață, microcefalie și exencefalie, anormalități ca ectrodactilie, brahidactilie, sindactilie sau polidactilie și anormalități ale oaselor lungi, ca de exemplu scurtarea, absența uneia sau a mai multor componente, absența totală a mugurilor de osificare în embrionul șoarecilor și șobolanilor după administrarea unei singure doze orale de 4 – 20 mg/kg. S-a arătat că clorambucilul induce anormalități renale la puii de șobolan după o injecție intraperitoneală unică de 3–6 mg/kg.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE.

6.1 Lista excipienților:

Stearat de magneziu
Ludipress® (lactoză, povidonă, crospovidonă).

6.2 Incompatibilități:

Toate componentele sunt farmaceutic compatibile.

6.3 Termen de valabilitate:

3 ani.

A nu se utiliza după data de expirare indicată pe ambalaj.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare:

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

6.5 Natura și conținutul ambalajului:

Ambalaj primar: câte 20 comprimate în blister format din folie de contur cu fag din peliculă de polivinilclorid conform SF (standardul de firmă) (producător Jinan Wangda Import & Export Co., Ltd, China sau Youlyy Industrial Co., Ltd, China) și folie de aluminiu pentru tipar conform SF (producător Jinan Wangda Import & Export Co., Ltd, China sau Youlyy Industrial Co., Ltd, China sau Espaco SRL, Moldova).

Ambalaj secundar: câte 3 folii de contur însoțite de instrucțiunea de administrare se plasează în cutia individuală de carton din subgrupa «Crom» sau «Crom-erzaț» conform GOST 7933-89 sau SF Jinan Wangda Import & Export Co. Ltd, China sau Youlyy Industrial Co., Ltd, China sau IMPRIMART SRL, Moldova.

Se admite ambalarea directă a blisterelor, împreună cu numărul corespunzător de instrucțiuni pentru administrare, în cutia colectivă, fără ambalarea în cutie individuală.

Ambalajul colectiv și de transport în conformitate cu GOST 17768-90.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:

SC Balkan Pharmaceuticals SRL,
Str. Grădescu, 4 Mun. Chișinău,
Republica Moldova

8. DATA REVIZUIRII TEXTULUI:

Iulie 2015.