



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-100295082-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-100295082-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASPEN ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEUKERAN / CLORAMBUCILO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLORAMBUCILO 2 mg; aprobada por Certificado N° 23.526.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASPEN ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEUKERAN / CLORAMBUCILO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLORAMBUCILO 2 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-62758427-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-62758606-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 23.526, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-100295082-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.07.14 08:38:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.14 08:38:33 -03:00

## Proyecto de INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **Leukeran Clorambucilo 2 mg comprimidos recubiertos**

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica. Consulte a su médico.

#### **Contenido del prospecto**

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?
2. ¿Qué es Leukeran y para qué se utiliza?
3. ¿Qué debe tener en cuenta antes de comenzar a tomar Leukeran?
4. ¿Cómo se debe tomar Leukeran?
5. ¿Qué efectos adversos pueden presentarse?
6. ¿Cómo debe conservarse Leukeran?
7. Contenido del envase e información adicional

#### **1. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?**

Siga las instrucciones del punto 4: Cómo tomar Leukeran

Cabe la posibilidad de que el uso de este medicamento, especialmente a largo plazo, pueda aumentar el riesgo de sufrir un cáncer sanguíneo secundario. En muchos casos, los pacientes que desarrollan este tipo de cáncer han recibido otro tipo de quimioterapia o alguna forma de radioterapia. Los síntomas de un cáncer sanguíneo secundario incluyen cansancio, fiebre, infección y aparición de hematomas. Informe a su médico lo antes posible si tiene cualquiera de estos síntomas (ver sección 5).

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

#### **2. ¿QUÉ ES LEUKERAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Leukeran contiene un principio activo denominado clorambucilo que pertenece al grupo de medicamentos denominados citotóxicos (también denominados quimioterapia). Este medicamento se utiliza para tratar ciertos tipos de cáncer que afectan a la sangre y al sistema linfático.

Leukeran se utiliza para el tratamiento de:

- **Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.** Son un grupo de enfermedades denominadas linfomas. Son enfermedades del sistema linfático (parte del sistema inmunitario) que afectan a un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos B.
- **Leucemia linfocítica crónica.** Un tipo de cáncer de la sangre en el que la médula ósea produce una gran cantidad de glóbulos blancos anormales.
- **Macroglobulinemia de Waldenström.** Es un linfoma raro que se caracteriza por una proliferación descontrolada de linfocitos B, un tipo de glóbulos blancos, dando lugar a la liberación de una proteína anormal en la sangre.

### 3. ¿QUÉ DEBE TENER EN CUENTA ANTES DE COMENZAR A TOMAR LEUKERAN?

#### No tome Leukeran:

- si es alérgico a clorambucilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 7).
- Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Leukeran.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento:

- Si se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse con una vacuna viva atenuada (ver Uso de Leukeran con otros medicamentos), ya que Leukeran puede hacer disminuir la capacidad de combatir infecciones.
- Si es un candidato potencial a trasplante de médula ósea (autotrasplante de células madre), ya que el uso a largo plazo de Leukeran puede reducir la cantidad de células madre.
- Si actualmente recibe o ha recibido recientemente radioterapia o quimioterapia.
- Si padece una enfermedad hepática.
- Si padece una enfermedad renal (síndrome nefrítico),
- Si se sometió a una pauta posológica de pulso alta o si alguna vez ha sufrido un ataque o convulsión. Si alguna vez ha sufrido ataques o convulsiones, tiene mayor riesgo a volver a sufrirlos durante el tratamiento con Leukeran, especialmente en población pediátrica
- Leukeran puede reducir el número de linfocitos, se recomiendan controles periódicos

#### Toma de Leukeran con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

- Vacunas que contienen organismos vivos (tales como la vacuna oral contra la poliomielitis, el sarampión, las paperas y la rubéola).
- Fludarabina, pentostatina o cladribina, que son otros medicamentos para la quimioterapia que pueden emplearse para el tratamiento de ciertos cánceres de la sangre.
- Fenilbutazona (un medicamento utilizado para tratar la fiebre, el dolor y la inflamación del cuerpo): puede que necesite una dosis más baja de Leukeran.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Esto incluye medicamentos a base de plantas.

#### **Toma de Leukeran con alimentos**

No tome Leukeran con alimentos. Leukeran debe tomarse con el estómago vacío. Ver sección 4.

#### **Si usted esta embarazada o planea quedar embarazada**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

No tome Leukeran si su pareja o usted están pensando tener un hijo. Esto aplica tanto a hombres como a mujeres.

No se recomienda el tratamiento con clorambucilo durante el embarazo, ya que puede dañar al feto.

#### **Fertilidad**

Leukeran puede afectar al funcionamiento de los ovarios o a la producción de esperma, causando infertilidad (incapacidad de concebir un bebé). En mujeres, la menstruación puede suspenderse (amenorrea) y en hombres, se observa una falta de producción de esperma (azoospermia).

Se deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo cuando uno de los miembros de la pareja está recibiendo tratamiento con este medicamento. Pida consejo a su médico.

#### **Si usted está amamantando**

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con clorambucilo.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No existen datos acerca de los efectos del Leukeran sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

#### **Leukeran contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

#### **4. CÓMO TOMAR LEUKERAN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Leukeran sólo será recetado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer.

Su médico le indicará la cantidad de medicamento que necesita, la frecuencia de administración del mismo, así como la duración del tratamiento. La dosis se calculará en función del peso corporal y de su enfermedad.

- Leukeran se administra por vía oral y se debe tomar una vez al día con el estómago vacío (al menos una hora antes o tres horas después de las comidas).
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- **No rompa, triture, parta o mastique los comprimidos.**

La dosis de Leukeran dependerá del tipo de enfermedad (ver sección 2).

- Es posible que su médico modifique la dosis durante el tratamiento, dependiendo de su respuesta al tratamiento. En ocasiones la dosis puede reducirse en personas de edad avanzada o si tiene un problema hepático. En personas de edad avanzada la función del hígado y del riñón serán controladas durante el tratamiento.
- Durante el tratamiento con Leukeran, su médico puede realizarle análisis de sangre para comprobar la cantidad de glóbulos en la sangre y puede ajustar la dosis del medicamento según los resultados de los análisis.

#### **Si toma más Leukeran del que debe**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o llame a los centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad ingerida o acuda al hospital inmediatamente:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

Lleve consigo el envase del medicamento, aunque no queden comprimidos.

#### **Si olvidó tomar Leukeran**

Informe a su médico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Leukeran**

No interrumpa el tratamiento con Leukeran sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Leukeran contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

#### **5. CUALES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER LEUKERAN**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Consulte inmediatamente con su médico o diríjase al hospital si observa cualquiera de los siguientes efectos:**

- fiebre o signos de infección (dolor de garganta, boca o problemas urinarios),
- Sangrado o aparición de moratones **inesperados** (esto podría indicar una producción insuficiente de células sanguíneas de un tipo concreto),
- Si **de repente** no se encuentra bien (incluso con una temperatura normal),
- si empieza a sentirse agotado,
- si nota entumecimiento o debilidad muscular,
- si padece erupciones y ampollas en la piel, úlceras y dolor en la boca y en los ojos y fiebre elevada.

Consulte a su médico si padece cualquiera de los siguientes efectos al tomar este medicamento:

#### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Una caída del recuento de células sanguíneas y plaquetas o supresión de la médula ósea.

#### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Sensación de malestar (náuseas), vómitos, diarrea y llagas en la boca,
- cánceres de la sangre secundarios (neoplasias hematológicas secundarias graves),
- ataques (convulsiones) en niños con una afección renal conocida como síndrome nefrítico
- una disminución del número de glóbulos rojos o anemia que le pueden provocar cansancio, debilidad o falta de aliento.

#### **Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- erupción.

#### **Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- Ictericia (la piel o el blanco de los ojos se ponen amarillentos),

- síntomas de alergia tales como protuberancias en la piel, picores (urticaria) o inflamación de los tejidos (edema),
- se han comunicado casos de erupciones cutáneas que progresan a cuadros graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estas dos formas de la misma enfermedad cutánea grave provocan erupciones, descamación de la piel y úlceras en las membranas mucosas,
- fiebre,
- ataques o convulsiones,
- lesiones hepáticas (hepatotoxicidad).

**Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**

- temblores repetitivos y anormales del cuerpo o espasmos, sin ataques ni convulsiones,
- inflamación de la vejiga denominada cistitis,
- depresión de la médula ósea irreversible: su cuerpo puede dejar de producir células sanguíneas de forma transitoria,
- cicatrización y engrosamiento de los pulmones con dificultad respiratoria,
- enfermedad pulmonar,
- trastorno que afecta los nervios provocando una alteración de las sensaciones, el movimiento y la función orgánica (neuropatía periférica).

**Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- interrupción del periodo menstrual (amenorrea),
- ausencia de espermatozoides en el esperma (azoospermia).

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**6. COMO DEBO CONSERVAR A LEUKERAN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No utilice este medicamento si está dañado o tiene signos de deterioro.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**7. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**



### **Composición de Leukeran**

El principio activo es clorambucilo. Cada comprimido de Leukeran contiene 2 mg de clorambucilo.

- Los demás excipientes son:

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Ácido esteárico

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Macrogol/PEG 400

Óxido de hierro amarillo sintético

Óxido de hierro rojo sintético

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Leukeran son comprimidos recubiertos con película para la administración por vía oral, redondos, biconvexos y de color marrón, y se presentan en frascos de vidrio ámbar con cierre de seguridad a prueba de niños.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor comuníquese a través del teléfono 0800 122 0411, o puede contactar por correo a [farmacovigilancia@aspenlatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspenlatam.com), o complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

### **Presentación:**

Envase de 25 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de Leukeran, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 23.526.

Directora Técnica: Carla Di Verniero – Farmacéutica.

Elaborado por: Excella GmbH & Co K.G., Nürnberger Strasse 12-90537 Feucht, Alemania.

Importado por: **ASPEN ARGENTINA S.A.** - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43,  
Apartado II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A ASPEN ARGENTINA S.A.: 0-800-122-  
0411 o al correo electrónico a [farmacovigilancia@aspenslatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspenslatam.com)

(AEMPS) Junio 2017

Disposición ANMAT N°:

Fecha de aprobación:



AVILA Maria Gabriela  
CUIL 27210588952



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-100295082 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.22 14:15:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.22 14:15:15 -03:00

## Proyecto prospecto Leukeran®

### LEUKERAN®

#### CLORAMBUCILO 2 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene: (mg/comp)

##### Núcleo:

Clorambucilo	2,000
Celulosa microcristalina	29,000
Lactosa anhidra	67,650
Sílice coloidal anhidro	0,250
Ácido esteárico	1,000

##### Recubrimiento:

Hipromelosa	1,800
Dióxido de Titanio	0,210
Macrogol	0,240
Óxido de Hierro rojo sintético E172	0,160
Óxido de Hierro amarillo sintético E172	0,600

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada. Código ATC: L01AA02.

#### INDICACIONES:

LEUKERAN® está indicado en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin, algunas formas de linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia de Waldenström.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

##### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción

El Clorambucilo es un derivado aromático de una mostaza nitrogenada que actúa como un 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 subsecuente activación de un promotor de la apoptosis (Bax). De esa manera se inhibe la proliferación celular y la formación de nuevas células malignas. El efecto citotóxico de Clorambucilo se debe tanto a Clorambucilo y a su metabolito principal, mostaza del ácido fenilacético (ver **Farmacocinética**).

##### Mecanismo de resistencia:

Clorambucilo es un derivado aromático de la mostaza nitrogenada, y la resistencia a las mostazas nitrogenadas ha sido reportada como secundaria a: alteraciones en el

transporte de estos agentes y sus metabolitos a través de varias proteínas multi-resistentes, 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 multi-resistente (MRP1 o ABCC1), pero sus conjugados glutatiónicos son sustratos de MRP1 (ABCC1) y MRP2 (ABCC2).

#### **Farmacocinética:**

##### **Absorción:**

Clorambucilo es bien absorbido por difusión pasiva desde el tracto gastrointestinal y es medible dentro de los 15-30 minutos de la administración. La biodisponibilidad oral de Clorambucilo es aproximadamente del 70% a 100% tras la administración de dosis únicas de 10-200 mg. En un estudio de 12 pacientes a los que le fueron administrados aproximadamente 0,2 mg/kg de Clorambucilo vía oral, la dosis media ajustada a la concentración plasmática máxima ( $492 \pm 160$  ng/ml) se observó entre 0,25 y 2 horas después de la administración.

En consistencia con la rápida, predecible absorción de Clorambucilo, la variabilidad inter-individual en la farmacocinética plasmática de Clorambucilo ha demostrado ser relativamente pequeña después de dosis orales entre de 15 y 70 mg (2 veces la variabilidad intrapaciente, y 2-4 veces la variabilidad entre pacientes en AUC (Área bajo la curva, por sus siglas en inglés)).

La absorción de Clorambucilo se reduce cuando se toma después de las comidas. En un estudio de diez pacientes, la ingesta de comida aumentó la mediana de tiempo para alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$  en más del 100%, redujo el pico de concentración plasmática en más del 50% y redujo la media del AUC ( $0-\infty$ ) en aproximadamente 27% (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

##### **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 albúmina (98%), y se une covalentemente a los glóbulos rojos.

##### **Biotransformación**

Clorambucilo se metaboliza ampliamente en el hígado por monodicloroetilación y oxidación  $\beta$ , formando la mostaza del ácido fenilacético (PAAM) como el principal metabolito, el cual posee actividad alquilante en animales. Clorambucilo y PAAM se degradan *in vivo* formando monohidroxidihidroxi derivados.

Además, el Clorambucilo reacciona con el glutatión para formar conjugados mono y diglutatiónicos de Clorambucilo.

Luego de la administración de aproximadamente 0,2 mg/kg de Clorambucilo oral, PAAM fue detectada en el plasma de algunos pacientes como a los 15 minutos y la dosis media ajustada a la concentración plasmática ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de  $306 \pm 73$  ng/ml se observó entre 1 a 3 horas.

##### **Eliminación**

El rango de la vida media de eliminación de la fase terminal varía desde 1,3-1,5 horas para Clorambucilo y es aproximadamente 1,8 horas para PAAM. El grado de excreción renal del Clorambucilo sin cambio o PAAM es muy bajo; menos de 1% de la dosis administrada de cada uno es excretada en la orina en 24 horas, con el resto de la dosis eliminada principalmente como monohidroxi y dihidroxi derivados.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### **Carcinogénesis, mutagénesis**

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

#### **Toxicología reproductiva**

En ratas, se ha demostrado que el clorambucilo daña la espermatogénesis y causa atrofia testicular.

#### **Teratogenicidad**

Se ha demostrado que el clorambucilo induce anormalidades del desarrollo en el embrión de ratones y ratas, como cola corta o torcida, microcefalia y exencefalia, anomalías digitales que incluyen ectro, braqui, sin y polidactilia, anomalías en los huesos largos, como reducción de la longitud, ausencia de uno o más componentes, ausencia total de sitios de osificación después de una administración oral única de 4 a 20 mg/kg. El clorambucilo también ha demostrado inducir anomalías renales en la descendencia de ratas después de una sola inyección intraperitoneal de 3 a 6 mg/kg.

#### **Farmacocinética del Clorambucilo en el cerebro y el plasma.**

Después de la administración oral de clorambucilo marcado con <sup>14</sup>C a ratas, las concentraciones más altas de material marcado radiactivo se encontraron en el plasma, en el hígado y en los riñones. Sólo se midieron concentraciones pequeñas en el tejido cerebral de ratas después de la administración intravenosa de clorambucilo.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

#### **EL CLORAMBUCILO ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO PARA USO EXCLUSIVO DE MEDICOS CON EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE ESOS AGENTES**

**LEUKERAN®** es administrado oralmente y debe ser tomada diariamente con el estómago vacío (al menos una hora antes o tres horas después de las comidas).

#### **Enfermedad de Hodgkin:**

##### **Poblaciones de Adultos**

Utilizado como agente único en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada, una dosis habitual es de 0.2 mg/kg/día durante cuatro a ocho semanas.

LEUKERAN® es generalmente utilizado en terapia combinada en diferentes regímenes de poliquimioterapia.

Ha sido utilizado como alternativa de la mostaza nitrogenada, con menor toxicidad y similar resultado terapéutico.

##### **Población pediátrica**

El clorambucilo puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en niños. Los regímenes de dosificación son similares a los utilizados en adultos.

#### **Linfoma no-Hodgkin:**

##### **Poblaciones de Adultos.**

Utilizado como monoterapia la dosis usual es de 0,1-0,2 mg/ kg/día durante 4-8 semanas inicialmente; el tratamiento de mantenimiento se realiza mediante una dosificación diaria reducida o con ciclos de tratamiento intermitentes.

LEUKERAN® es útil en el manejo de pacientes con linfoma linfocítico difuso avanzado y en quienes han recaído tras la radioterapia.

No existe diferencia significativa en la respuesta global obtenida con Clorambucilo como monoterapia y poli quimioterapia en pacientes con linfoma linfocítico no-Hodgkin.

**Población pediátrica.**

El clorambucilo puede usarse en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin en niños. Los regímenes de dosificación son similares a los utilizados en adultos.

**Leucemia linfocítica crónica:**

Poblaciones

Adultos

El tratamiento con LEUKERAN® generalmente se inicia después que el paciente ha desarrollado síntomas o cuando hay evidencia de disfunción de médula ósea (pero no insuficiencia de la medula) según los valores de recuentos globulares periféricos.

Inicialmente se administra a una dosis de 0,15 mg/kg/día hasta que el recuento total de leucocitos haya caído a 10.000 por µl. El tratamiento puede reiniciarse 4 semanas después del final del primer ciclo y continuarse a una dosis de 0,1 mg/kg/día.

En una proporción de pacientes, generalmente luego de 2 años de tratamiento, el recuento leucocitario se reduce a valores dentro del rango normal, la esplenomegalia y las adenomegalias remiten y la proporción de linfocitos en la médula ósea disminuye a menos del 20%.

Los pacientes con evidencia de fracaso de médula ósea debieran ser tratados primariamente con prednisolona y evidenciar una regeneración medular antes de comenzar el tratamiento con LEUKERAN

Se han comparado dosis altas intermitentes con dosis diarias de LEUKERAN®, no observándose diferencias en la respuesta terapéutica o en la frecuencia de eventos adversos entre ambos grupos de tratamiento.

**Macroglobulinemia de Waldenström:**

Poblaciones

Adultos

El clorambucilo es una de las opciones de tratamiento en esta indicación.

Se recomiendan dosis iniciales de 6-12 mg/día hasta que aparezca leucopenia, seguidos de 2-8 mg diarios en forma permanente.

**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*

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente monitoreados por signos y síntomas de toxicidad. Debido a que Clorambucilo es metabolizado primariamente en el hígado, debe considerarse reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa. Sin embargo, hay datos insuficientes en pacientes con insuficiencia hepática para proveer una recomendación posológica específica.

#### *Deterioro de la función de la médula ósea*

En los casos de infiltración linfocítica de la médula ósea o de médula ósea hipoplásica, la dosis diaria de clorambucilo no debe superar los 0,1 mg/kg de peso corporal.

#### *Personas mayores*

No se han realizado estudios específicos en personas mayores. Sin embargo, se aconseja el monitoreo de la función renal o hepática. En caso de deterioro, se debe tomar precauciones. Si bien la experiencia clínica no ha revelado diferencias en la respuesta relacionadas con la edad, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente en pacientes de edad avanzada, iniciando el tratamiento, normalmente, en el extremo inferior del intervalo de dosificación.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO ESPECIALES:**

La inmunización con vacunas de organismos vivos tiene el potencial para causar infección en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con dichas vacunas.

Los pacientes que posiblemente recibirán un trasplante autólogo de células madre no deben ser tratados con clorambucilo a largo plazo.

#### **Manipulación segura de las tabletas de Clorambucilo.**

(ver Uso y manejo).

#### **Monitoreo**

Dado que Leukeran puede causar daños irreversibles en la médula ósea, los recuentos sanguíneos de los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento.

A dosis terapéuticas, el clorambucilo suprime la formación de linfocitos y tiene un efecto menos pronunciado sobre los neutrófilos, las plaquetas y la hemoglobina. No es necesario suspender el clorambucilo al primer signo de neutropenia. Sin embargo, debe recordarse que la reducción de neutrófilos puede continuar durante más de 10 días después de la interrupción del tratamiento.

No se debe administrar clorambucilo a pacientes que hayan recibido radioterapia recientemente o que recibieron otros agentes citotóxicos.

Cuando hay infiltración linfocítica de la médula ósea o si hay hipoplasia de médula ósea, la dosis diaria no debe exceder de 0.1 mg/kg de peso corporal.

Los niños y adolescentes con síndrome nefrótico, los pacientes a los que se les ha prescrito una terapia de dosis altas y los pacientes con antecedentes de convulsiones deben ser vigilados cuidadosamente tras la administración de clorambucilo debido a un mayor riesgo de convulsiones.



### **Mutagenicidad y carcinogenicidad.**

Este medicamento ha mostrado provocar lesión de cromátides o cromosomas en el hombre y se ha demostrado que es cancerígeno en los animales.

Se han reportado enfermedades hematológicas malignas agudas secundarias (incluyendo leucemia y síndrome mielodisplásico), especialmente después del tratamiento a largo plazo (ver Reacciones adversas).

Una comparación de pacientes con cáncer de ovario que recibieron agentes alquilantes con aquellos que no lo hicieron, demostró que el uso de agentes alquilantes, incluido el clorambucilo, incrementó significativamente la incidencia de leucemia aguda.

Se ha reportado leucemia mielógena aguda en una pequeña proporción de pacientes que recibieron clorambucilo como terapia adyuvante a largo plazo para el cáncer de mama.

El riesgo leucemógeno debe equilibrarse con el beneficio terapéutico potencial cuando se considere el uso de clorambucilo (ver Información no clínica).

**Intolerancia a la lactosa:** Los pacientes con la poco frecuente intolerancia hereditaria a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

### **Interacción con otros medicamentos y otras interacciones**

No se recomienda la inmunización de pacientes inmunocomprometidos con vacunas vivas (ver Advertencias y precauciones).

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.

### **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.

#### **Período de lactancia**

No se debe amamantar durante el tratamiento.

#### **Fertilidad**

El clorambucilo puede suprimir la función ovárica y se han notificado casos de amenorrea tras el tratamiento con clorambucilo.

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 ha informado de la recuperación de la espermatogénesis en diversos grados en pacientes con linfoma previamente tratados con dosis totales de 410 a 2600 mg de clorambucilo.

**Teratogenicidad**

Al igual que otros fármacos citostáticos, el clorambucilo se considera teratogénico (ver Información no clínica).

**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.

**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.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ), muy raro ( $< 1/10000$ ) y desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles)

Sistema corporal		Efectos secundarios
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuente	Neoplasias hematológicas agudas secundarias (especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico) particularmente después de un largo tiempo de tratamiento.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuente	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, o supresión de medula ósea. <sup>1</sup>
	Frecuente	Anemia
	Muy raro	Falla irreversible de la medula ósea
Trastornos del sistema inmunitario	Raro	Hipersensibilidad como urticaria y edema angioneurótico después de la dosis inicial o la subsecuente. (ver <i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i> )
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Convulsiones en niños con síndrome nefrótico.
	Raro	Convulsiones <sup>2</sup> , focales y/o generalizadas en niños y adultos con dosis diarias terapéuticas o pautas de pulso alto de clorambucilo.

	Muy raro	Trastornos del movimiento incluyendo temblor, contracciones musculares y mioclonos en ausencia de convulsiones. Neuropatía periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Fibrosis pulmonar intersticial <sup>3</sup> , neumonía intestinal.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y ulceración bucal.
Trastornos hepatobiliares	Raro	Hepatotoxicidad, ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	No frecuente	Urticaria.
	Raro	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. <sup>4</sup> ( <i>ver Trastornos del sistema inmunitario</i> )
Trastornos renales y urinarios	Muy raro	Cistitis estéril.
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Desconocido	Amenorrea, azoospermia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Raro	Pirexia.

1. Aunque la supresión de la médula ósea ocurre con frecuencia, generalmente es reversible si el clorambucilo es retirado lo suficientemente temprano.
2. Los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos pueden ser particularmente susceptibles.
3. Ocasionalmente se ha reportado fibrosis pulmonar intersticial severa en pacientes con leucemia linfocítica crónica en tratamiento con clorambucilo a largo plazo. La fibrosis pulmonar puede ser reversible a la retirada del clorambucilo.
4. Se ha reportado que la erupción cutánea progresa a afecciones serias, como síndrome 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 continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del teléfono 0800 122 0411, contactar por correo a [farmacovigilancia@aspénlatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspénlatam.com), o complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Una pancitopenia reversible fue la principal consecuencia de una sobredosis inadvertida de Clorambucilo. También se produjo toxicidad neurológica, provocando desde un comportamiento agitado y ataxia, hasta múltiples crisis de Grand mal.

Como no existe un antídoto, el cuadro sanguíneo debe ser cuidadosamente examinado y deberían adoptarse medidas de sostén y efectuarse transfusiones sanguíneas, si fuera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

### Uso y manipulación

#### Manipulación segura de los comprimidos de clorambucilo.

Al manipular Leukeran, deben observarse las normas de manipulación de medicamentos citostáticos. Los comprimidos recubiertos de Leukeran 2 mg no deben dividirse o partirse. No hay riesgo de contaminación mientras el recubrimiento de Leukeran 2 mg comprimidos recubiertos esté intacto.

Los medicamentos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con la normativa local para la eliminación de sustancias peligrosas. Se recomienda la incineración a alta temperatura.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

#### PRESENTACIÓN:

Envase de 25 comprimidos recubiertos.

#### CONSERVACIÓN:

A una temperatura entre 2°C y 8°C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 23.526.

Directora Técnica: Carla Di Verniero – Farmacéutica.

Elaborado por: Excella GmbH & Co K.G., Nürnberger Strasse 12-90537 Feucht, Alemania.

Importado por: **ASPEN ARGENTINA S.A.** - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apartado II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A ASPEN ARGENTINA S.A.: 0-800-122-0411 o al correo electrónico a [farmacovigilancia@aspentatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspentatam.com)

CCDS v 17 - 4 mar 2015.

Disposición ANMAT N°

Fecha de aprobación:



AVILA Maria Gabriela  
CUIL 27210588952



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-100295082 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.22 14:15:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.22 14:15:03 -03:00