



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **7507**
BUENOS AIRES, 03 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015437-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, representada por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto LEUKERAN / CLORAMBUCILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg, autorizado por el Certificado N° 23.526.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 81 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5
CA



DISPOSICIÓN N° 7507

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 11 a 34, desglosando de fojas 11 a 18, para la Especialidad Medicinal denominada LEUKERAN / CLORAMBUCILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, representada por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

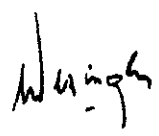
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 23.526, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-015437-11-9

DISPOSICIÓN N° 7507

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

17

97

7507



Proyecto de Prospecto

LEUKERAN®
CLORAMBUCILO 2 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Inglesa/ 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:

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 Waldenstrom.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

El Clorambucilo es un derivado de mostaza nitrogenada aromática 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).

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 de la mostaza aromática nitrogenada y la resistencia a la 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 alteradas. 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:

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 fueron administrados aproximadamente 0,2 mg/kg de

6
4

Glebe Farmacine Argentina S.A.
MARINA ARCEVA BARRERA
CO-DIRECTORA GENERAL
M.P. 19643

Clorambucilo vía oral, la dosis media ajustada a la concentración plasmática máxima (492 ± 160 ng/ml) se observó entre 0,25 y 2 horas después de la administración. La media (\pm DS) de la vida media de la eliminación plasmática terminal fue $1,3 \pm 0,5$ horas.

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 15 y 70 mg (2 veces variabilidad intra-paciente, y 2-4 veces variabilidad interpaciente 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_{\max} en más del 100%, redujo el pico de concentración plasmática en más del 50% y redujo la AUC media ($0 - \infty$) en aproximadamente 27% (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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.

Clorambucilo se metaboliza ampliamente en el hígado por monodichloroetilación y oxidación β , 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 monohidroxi dihidroxi 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_{\max}) de 306 ± 73 ng/ml se observó entre 1 a 3 horas.

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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).

La dosis oral usual es de 0,1 a 0,2 mg/kg diarios durante 3 a 6 semanas, según necesidad. Esto generalmente representa de 4 a 10 mg por día para la mayoría de los pacientes. La dosis diaria total debe ser administrada en una sola toma. Esta posología es para la iniciación del tratamiento o para cursos cortos. La dosis debe ser cuidadosamente ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente y debe ser disminuida tan pronto como apareciese una brusca caída en el recuento de glóbulos blancos.

Enfermedad de Hodgkin:

Utilizado como monoterapia la dosis usual es de 0,2 mg/kg/día durante 4-8 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.

Linfoma no-Hodgkin:

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 mediante cursos 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 poliquimioterapia en pacientes con linfoma linfocítico no-Hodgkin.

Leucemia linfocítica crónica:

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 fracaso medular) 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 μ l. 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 prednisona 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 Waldenstrom:

LEUKERAN® es el tratamiento de elección 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.

Niños:

LEUKERAN® puede ser utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y linfomas no-Hodgkin en niños. La dosis es similar a la utilizada en adultos.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

No se considera necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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.

CONTRAINDICACIONES:

No hay contraindicaciones absolutas debido a la seriedad de las indicaciones.

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación. Puede haber sensibilidad cruzada (rash cutáneo) entre Clorambucilo y otros agentes alquilantes.

No debe ser usado en pacientes que hayan presentado resistencia previa a la droga.

ADVERTENCIAS:

LEUKERAN® es un agente citotóxico para uso exclusivo bajo estricta vigilancia de profesionales experimentados en la administración de tales fármacos.

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

Debido a sus propiedades carcinogénicas, Clorambucilo no debería administrarse a pacientes con otras patologías que no sean leucemia linfática crónica o linfomas malignos. Se ha observado la aparición de convulsiones, infertilidad, leucemia y neoplasias secundarias, cuando se utilizó

Clorambucilo para el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas. Existen algunos reportes de desarrollo de leucemia aguda en pacientes con patologías benignas y malignas tratados con Clorambucilo. En muchos de estos casos los pacientes recibieron concomitantemente otras drogas citostáticas o alguna forma de radioterapia. No ha sido posible cuantificar el riesgo de inducción de leucemia o carcinomas por Clorambucilo. La evaluación de reportes publicados acerca del desarrollo de leucemia en pacientes que han recibido Clorambucilo (y otros agentes alquilantes) sugiere que el riesgo leucemogénico se incrementa con la cronicidad del tratamiento y con dosis elevadas acumulativas. Sin embargo, no ha sido posible definir una dosis acumulativa por debajo de la cual no exista riesgo de inducción de una neoplasia secundaria. Los beneficios potenciales del tratamiento con Clorambucilo deben ser evaluados sobre la base individual frente al posible riesgo de inducción de neoplasias secundarias.

Clorambucilo ha demostrado producir daños en las cromátides o cromosomas humanos. Esterilidad reversible y permanente también han sido descritas en ambos sexos con Clorambucilo.

Una elevada incidencia de esterilidad ha sido documentada cuando se administró Clorambucilo a pacientes prepúberes y púberes masculinos. Azoospermia prolongada o permanente también ha sido observada en hombres adultos. Aunque la mayoría de las disfunciones gonadales secundarias al Clorambucilo han sido descritas en hombres, la inducción de amenorrea en mujeres también se ha documentado con agentes alquilantes, y el Clorambucilo también puede producirla. Los estudios autópsicos de los ovarios de mujeres con linfoma maligno tratadas con una combinación de drogas antineoplásicas incluyendo Clorambucilo han mostrado diversos grados de fibrosis, vasculitis y depleción de folículos primordiales.

Raros casos de rash cutáneo que progresó a eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson también han sido reportados.

Clorambucilo debería ser discontinuado en los pacientes que desarrollan reacciones dermatológicas.

Embarazo: Clorambucilo puede ocasionar daño fetal cuando se lo administra a la embarazada. Se ha observado agenesia renal unilateral en dos fetos cuyas madres recibieron Clorambucilo durante el primer trimestre. Malformaciones urogenitales, incluyendo agenesia renal, fueron halladas en fetos de ratas a las que se suministró Clorambucilo.

No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas. Si esta droga es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe informarse a la misma acerca del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deberían ser advertidas de evitar quedar embarazadas.

PRECAUCIONES:

Generales: Algunos pacientes desarrollan una linfopenia lentamente progresiva durante el tratamiento. El recuento linfocitario retorna rápidamente a niveles normales una vez completado el tratamiento. La mayoría de los pacientes tienen neutropenia después de la tercera semana de tratamiento, y ésta puede continuar hasta 10 días después de la última dosis. Subsecuentemente, el recuento de neutrófilos generalmente retorna a los valores normales. La neutropenia severa parece estar relacionada con la dosis y generalmente ocurre sólo en pacientes que han recibido una dosis total de 6,5 mg/kg o más en un curso de terapia a dosis continua. Cerca de la cuarta parte de los pacientes que reciben el esquema de dosis continua, y un tercio de los que reciben esta dosis en 8 semanas o menos pueden desarrollar neutropenia severa.

A pesar de no ser necesario discontinuar el Clorambucilo a la primera evidencia de una caída en el recuento de neutrófilos, debe recordarse que dicho nadir puede continuar por 10 días después de la última dosis, y que si la dosis total se acerca a los 6,5 mg/kg existe un riesgo de causar daño medular irreversible. La dosis de Clorambucilo debería ajustarse si la disminución de leucocitos o plaquetas es significativa, debiendo discontinuar la droga en los casos más severos.

Clorambucilo no debería administrarse a dosis completas antes de 4 semanas tras un ciclo completo de radioterapia o quimioterapia, debido a la vulnerabilidad de la médula ósea en tales condiciones. Si el recuento leucocitario o plaquetario previo al tratamiento se encuentra disminuido, debe iniciarse terapia con Clorambucilo a dosis reducidas.

El recuento de neutrófilos y plaquetas persistentemente bajo sugiere una infiltración medular. Si la misma se confirmase por examen de médula ósea, la dosis diaria de Clorambucilo no debería exceder los 0,1 mg/kg. Clorambucilo parece estar libre de efectos adversos gastrointestinales, u otros diferentes de la toxicidad medular.

En el ser humano una dosis oral única de 20 mg o más puede producir náuseas y vómitos. Los niños con síndrome nefrótico y los pacientes que reciban pulsos elevados de Clorambucilo pueden presentar un riesgo incrementado de convulsiones. Como con toda droga epileptógena, debe tenerse precaución cuando se administra Clorambucilo a pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos, o traumatismo craneano, o que estuviesen recibiendo otras drogas con potencial epileptógeno.

Interacciones:

No se recomienda la inmunización con vacunas de organismos vivos en individuos inmunocomprometidos (Ver **Advertencias**).

Los análogos nucleosídicos de la purina (como fludarabina, pentostatina y cladribina) aumentaron la citotoxicidad *in vitro* de Clorambucilo; sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo es desconocido.

Mutagenicidad:

Se ha observado que el Clorambucilo ha causado daños en el cromosoma y cromátide del hombre.

Carcinogenicidad:

Enfermedades hematológicas agudas secundarias (especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico) han sido reportados, particularmente luego de tratamientos prolongados. (Ver **Reacciones adversas**).

Una comparación efectuada entre pacientes con cáncer ovárico que recibían agentes alquilantes y aquellos que no lo recibían, demostró que el uso de agentes alquilantes, incluido el Clorambucilo, aumentó la incidencia de leucemia aguda.

Se reportó leucemia mieloide aguda en una pequeña proporción de pacientes que recibían Clorambucilo como terapia adyuvante de larga duración para cáncer mamario.

El riesgo leucemogénico debe ser equilibrado con el beneficio terapéutico potencial al tener en consideración el uso de Clorambucilo.

Teratogenicidad:

Como con cualquier otro agente citotóxico, LEUKERAN® puede ser potencialmente teratogénico.

Fertilidad:

El Clorambucilo puede provocar la supresión de la función ovárica y se han reportado casos de amenorrea luego del tratamiento.

Se observó azoospermia como resultado del tratamiento con Clorambucilo estimándose necesaria una dosis total de por lo menos 400 mg.

Se reportaron diferentes grados de recuperación de espermatogénesis en pacientes con linfomas luego del tratamiento con Clorambucilo en dosis totales de 410-2.600 mg.

Embarazo:

Como ocurre con otros agentes citotóxicos, LEUKERAN® es potencialmente teratogénico. El Clorambucilo debe ser evitado, siempre que sea posible, durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cada caso individual, el riesgo potencial que corre el feto debería ser comparado con el beneficio esperado en la madre.

Precauciones anticonceptivas adecuadas deberán ser tomadas con los pacientes en tratamiento con LEUKERAN®.

Lactancia:

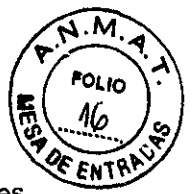
Las madres que reciben LEUKERAN® no debieran amamantar.

REACCIONES ADVERSAS:

No existe para este fármaco documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como soporte para determinar la frecuencia de los efectos indeseables. La incidencia de los efectos indeseables

9
4

7507



pueden variar según la dosis recibida y también si el fármaco es combinado con otros agentes terapéuticos.

- *Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*

Comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): Enfermedades hematológicas agudas secundarias (especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico) han sido reportados, particularmente luego de tratamientos prolongados.

- *Trastornos del sistema sanguíneo y linfático*

Muy comunes ($\geq 1/10$): Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia o supresión de médula ósea.

Comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): Anemia.

Muy raramente ($< 1/10.000$): Falla irreversible de médula ósea.

A pesar de que frecuentemente se produce depresión de médula ósea, generalmente es reversible si se interrumpe el Clorambucilo lo suficientemente temprano.

- *Trastornos del sistema inmune*

Poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$): Rash.

Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$): Reacciones alérgicas como urticaria y edema angioneurótico luego de la dosis inicial o dosis subsecuentes. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Ver **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**).

En raras ocasiones han sido informados casos que evolucionaron hacia condiciones graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- *Trastornos del sistema nervioso*

Comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): Convulsiones en niños con síndrome nefrótico.

Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$): Convulsiones*, focalizadas y/o generalizadas en niños y adultos que reciben tratamiento diario o regímenes intermitentes de altas dosis de Clorambucilo.

Muy raramente ($< 1/10.000$): Trastornos motores incluyendo temblor, espasmos musculares y mioclonía en ausencia de convulsiones. Neuropatía periférica.

*Pacientes con antecedentes de convulsiones pueden ser particularmente susceptibles.

- *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*

Muy raramente ($< 1/10.000$): Fibrosis pulmonar intersticial, neumonía intersticial.

Se han reportado ocasionalmente fibrosis pulmonar intersticial grave en pacientes con leucemia linfocítica crónica que estaban efectuando un tratamiento prolongado con Clorambucilo. La fibrosis pulmonar puede ser reversible si se interrumpe la droga.

- *Trastornos gastrointestinales*

Comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y úlceras bucales.

- *Trastornos hepatobiliares*

Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$): Hepatotoxicidad, ictericia.

9

4

GlecoSintetico Argentina SA
MESA DE ENTRADAS
15/11/13

- *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*

Poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$): Rash.

Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$): Reacciones alérgicas como urticaria y edema angioneurótico seguidas a la dosis inicial o subsecuentes. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Ver **Trastornos del sistema inmune**).

Se ha reportado en raras ocasiones rash progresivo a condiciones más serias incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- *Trastornos renales y urinarios*

Muy raramente ($< 1/10.000$): Cistitis estéril.

- *Trastornos generales*

Raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$): Fiebre medicamentosa.

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 gran mal epiléptico múltiple.

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.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

El paciente debe ser informado que la principal toxicidad del Clorambucilo se relaciona con hipersensibilidad, fiebre, mielosupresión, hepatotoxicidad, infertilidad, convulsiones, toxicidad gastrointestinal y neoplasias secundarias. Nunca debe permitirse a los pacientes que tomen la medicación sin supervisión médica, y debe instruírseles que consulten a su médico si presentan rash cutáneo, hemorragias, fiebre, ictericia, tos persistente, convulsiones, náuseas, vómitos, amenorrea o masas (tumores o bultos) anormales. Las mujeres en edad fértil deberían ser instruidas para no quedar embarazadas.

Laboratorio: Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados a fin de evitar daños vitales permanentes en la médula ósea durante el tratamiento: Deben realizarse exámenes hematológicos semanales para determinar los niveles de hemoglobina, recuento total y diferencial de glóbulos blancos y plaquetas. También, durante las primeras 3 a 6 semanas de tratamiento, se recomienda que el recuento de glóbulos blancos se realice 3 a 4 días después de cada examen completo de sangre semanal. Se considera peligroso dejar a un paciente en tratamiento con Clorambucilo más de 2 semanas sin realizarle exámenes clínicos y hematológicos.

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:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARDAYA GIBERILCA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15673

7507



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.

Director Técnico:

Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.

Elaborado por: Excella GmbH, Alemania.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Brasil.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

GDS 16/ IPI 05 - 17/08/10.

Fecha de la última revisión: .../.../... Disp. N°...

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
LEONORA MUYA GARRALBA
CD - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15678