

Nº Ref.:MT1200221/19

GZR/ANA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 18647/19

Santiago, 22 de agosto de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Alejandra Cecilia Vergara Ayala, Responsable Técnico y D. Karen Luisa Gómez Rivas, Representante Legal de Aspen Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1200221, de fecha de 28 de junio de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg (CLORAMBUCILO), Registro Sanitario Nº F-1427/18;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 28 de junio de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-1427/18 del producto farmacéutico LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg (CLORAMBUCILO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019062800643563, emitido por Tesorería General de la República con fecha 28 de junio de 2019; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg (CLORAMBUCILO)**, registro sanitario Nº F-1427/18, concedido a Aspen Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

1. NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

LEUKERAN comprimidos recubiertos 2 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2mg del principio activo clorambucilo.

3. PRESENTACIÓN FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones

LEUKERAN está indicado para el tratamiento de:

- Enfermedad de Hodgkin
- Ciertas formas de linfoma no Hodgkin
- Leucemia linfocítica crónica.
- Macroglobulinemia de Waldenstrom.



4.2 4.2 Dosis Posología y administración

LA LITERATURA RELEVANTE DEBE SER CONSULTADA PARA OBTENER MÁS DETALLES DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADOS.

EL CLORAMBUCILO ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO PARA USO ÚNICAMENTE BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE DICHOS AGENTES.
LEUKERAN se administra por vía oral y debe tomarse diariamente con el estómago vacío (al menos una hora antes de los alimentos o tres horas después de los alimentos).

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Poblaciones

• Adultos

Utilizado como agente único en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada, una dosis típica es de 0,2 mg/kg/día durante 4 cuatro a 8 ocho semanas o 3 a 6 mg/m² de superficie corporal (usualmente de 4 a 10 mg/día) como dosis única o dividida

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

~~Por lo general, LEUKERAN~~ El clorambucilo generalmente se incluye en la terapia de combinación y se han usado varios regímenes.

~~LEUKERAN~~ El clorambucilo se ha ~~usado~~ utilizado como una alternativa a la mostaza nitrogenada con una reducción en la toxicidad, pero con resultados terapéuticos similares.

- **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

- **Adultos**

Utilizado como agente único, la dosis habitual es de 0,1 a 0,2 mg/kg/día durante cuatro a ocho semanas inicialmente; la terapia de mantenimiento se administra mediante una dosis diaria reducida o ~~en~~ en ~~periodos~~ intermitentes de tratamiento.

El clorambucilo es útil en el ~~tratamiento~~ manejo de pacientes con linfoma linfocítico difuso avanzado y aquellos que han recaído después de recibir tratamiento con la radioterapia.

No ~~existe una gran diferencia en el promedio de respuesta general que se obtuvo~~ hay diferencia significativa en la tasa de respuesta global obtenida con LEUKERAN como agente único y la quimioterapia de combinación en pacientes con linfoma linfocítico no-Hodgkin avanzado.

- **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 de que el paciente ha desarrollado síntomas o cuando hay evidencia de deterioro de la función de la médula ósea (pero no insuficiencia de la médula) como es indicado por hematimetría ~~el recuento de sangre~~ periférica.

Inicialmente, ~~LEUKERAN~~ el clorambucilo se administra en una dosis de 0,15 mg/kg/día hasta que el recuento ~~conteo~~ de leucocitos totales se ha reducido a 10.000 por microlitro. El tratamiento puede reanudarse cuatro semanas después del término del primer ciclo y continuar con una dosis de 0,1 mg/kg/día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

En ~~una proporción de~~ **algunos** pacientes generalmente después de aproximadamente dos años de tratamiento, el recuento sanguíneo de leucocitos se reduce al rango normal, el bazo ~~agrandado~~ y los ganglios linfáticos se vuelven no palpables y la proporción de linfocitos en la médula ósea se reduce a menos de 20%.

Los pacientes con evidencia de insuficiencia de la médula ósea deben primero ser tratados con prednisolona y se debe obtener evidencia de regeneración medular antes de comenzar el tratamiento con LEUKERAN.

El tratamiento con dosis altas intermitentes se ha comparado con el clorambucilo diariamente, pero no se observó una diferencia significativa en la respuesta terapéutica o la frecuencia de los efectos secundarios entre los dos grupos de tratamiento.

~~MACROGLOBULINAEMIA~~ **MACROGLOBULINEMA DE WALDENSTROM**

Poblaciones

- **Adultos**

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

Se recomiendan dosis iniciales de 6 a 12 mg al día hasta que ~~ocurra~~ **se presente** leucopenia, seguidas de 2 a 8 mg diarios por tiempo indefinido.

POBLACIONES ESPECIALES

- ~~Deterioro~~ **Insuficiencia** renal

El ajuste de la dosis no se considera necesario en pacientes con deterioro renal. Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, pues ellos están más propensos a una mielosupresión adicional asociada con azotemia.

- ~~Deterioro~~ **Insuficiencia** hepáticae

Los pacientes con deterioro hepático deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos y síntomas de toxicidad. Dado que el clorambucilo se metaboliza principalmente en el hígado, **ajuste la** ~~reducción~~ de la dosis debe considerarse en pacientes con deterioro hepático severo. Sin embargo, no hay suficientes datos en pacientes con deterioro hepático para proporcionar una recomendación de dosificación específica.

- **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 ajustando cuidadosamente la dosis en pacientes de edad avanzada. Si bien la experiencia clínica no ha revelado diferencias en la respuesta relacionadas con la edad, la dosis debe ser ajustada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

~~se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada, generalmente iniciando la terapia al extremo inferior del rango de dosificación.~~

4.3 Contraindicaciones

LEUKERAN no debe ser utilizado en:

- Aquellos pacientes en que la enfermedad haya demostrado resistencia previa a este agente
- Pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a Clorambucilo o a otros agentes alquilantes debido a posible hipersensibilidad cruzada.
- Pacientes embarazadas o que estén amamantando

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

LEUKERAN puede ocasionar:

- Supresión severa de la médula ósea
- Carcinogenicidad
- Probable Mutagenicidad y teratogenicidad
- Infertilidad

La inmunización con una vacuna de un organismo vivo tiene el potencial de causar infección en hospederos **pacientes** inmunocomprometidos. Por lo tanto, las inmunizaciones con vacunas de **microorganismos vivos se deben evitar** ~~no son recomendadas.~~

- Herpes zoster, varicela reciente o en curso (incluyendo exposición reciente): existe alto riesgo de infección generalizada
- Antecedentes de gota o cálculos de urato: riesgo de hiperuricemia
- Traumatismo encefálico: riesgo aumentado de crisis convulsivas.
- Se han observado convulsiones, infertilidad, leucemia u metástasis secundarias con el uso de LEUKERAN cuando fue empleado como agente terapéutico.

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

Manipulación segura de los comprimidos recubiertos de LEUKERAN.

(ver Uso y manejo).

Monitoreo

Dado que el clorambucilo es capaz de producir supresión irreversible de la médula ósea, los ~~conteos de sangre~~ **hemogramas** deben ser monitoreados estrechamente en pacientes bajo tratamiento.

En dosis terapéuticas, el clorambucilo ~~deprime~~ **disminuye los recuentos de** linfocitos y **producen un reducción menor** ~~tienen menos efecto~~ sobre los recuentos de neutrófilos, plaquetas y sobre los niveles de hemoglobina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

La suspensión del clorambucilo no es necesaria a la primera señal de un descenso de neutrófilos, pero hay que recordar que el descenso puede continuar durante diez días o más después de la última dosis.

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

Cuando hay infiltración linfocítica de la médula ósea o si hay hipoplasia de médula ósea, la dosis diaria de clorambucilo no debe exceder de 0,1 mg/kg de peso corporal.

Los niños con síndrome nefrótico, los pacientes a los que se prescribieron regímenes de altas dosis en terapias ~~de~~ dosificación de pulso ~~alto~~ y los pacientes con antecedentes de epilepsia o trastornos convulsivos deben ser vigilados estrechamente después de la administración de clorambucilo, ya que pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilepticas ~~convulsiones~~.

Mutagenicidad y carcinogenicidad.

Se ha demostrado que el clorambucilo causa daño a las cromátidas o en cromosomas en humanos.

Se han reportado ~~enfermedades~~ neoplasias hematológicas malignas agudas secundarias (~~incluyendo~~ especialmente leucemia y síndrome mielodisplásico), ~~especialmente~~ después del tratamiento ~~a largo plazo~~ crónico (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 evaluarse contrae el potencial benéfico terapéutico ~~equilibrarse con el beneficio terapéutico potencial~~ cuando se considere el uso de LEUKERAN (ver Información no clínica).

4.5 Interacciones

Las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos no se recomiendan en individuos ~~inmunocomprometidos~~ inmunodeficientes. (ver Advertencias y precauciones).

Los análogos de nucleósidos de purina (como fludarabina, pentostatina y cladribina) aumentaron la citotoxicidad del clorambucilo ~~ex vivo~~ in vitro; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

4.6 Embarazo y lactancia

Fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Se ha observado esterilidad reversible y permanente en pacientes de ambos sexos que han recibido Clorambucilo. Una alta incidencia de esterilidad se ha observado cuando Clorambucilo se ha administrado a jóvenes púberes y prepúberes.

El clorambucilo puede causar supresión de la función ovárica y ~~se ha reportado~~ amenorrea después de la terapia con clorambucilo.

~~Se ha observado azoospermia como resultado del tratamiento con clorambucilo, aunque se estima que es necesaria una dosis total de al menos 400 mg.~~

En hombres adultos se observó azoospermia como resultado de la terapia con clorambucilo, aunque se estima que se necesita una dosis total de por lo menos 400 mg. Se han reportado diversos grados de recuperación de la espermatogénesis en pacientes con linfoma después del tratamiento con clorambucilo en dosis totales de 410 a 2600 mg.

Teratogenicidad

Al igual que ~~con~~ otros agentes citotóxicos, el clorambucilo es potencialmente teratogénico (ver Información no clínica).

Embarazo

El uso de clorambucilo debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre, **ya que puede causar daño al feto**. En cualquier caso, individual, el peligro potencial para el feto ~~se debe equilibrarse~~ **evaluar con el** ~~contra el~~ beneficio esperado para la madre.

Al igual que con toda quimioterapia citotóxica, se aconseja que cuando alguno en la pareja está recibiendo clorambucilo, deben tomarse las precauciones anticonceptivas adecuadas. **Estas recomendaciones deben tomarse antes del inicio de la terapia con clorambucilo y deberán mantenerse a lo menos hasta 6 meses después de haber terminado el tratamiento.**

Lactancia

Las madres que reciben clorambucilo no deben amamantar.

4.7 Capacidad para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

~~Sin datos.~~ **Se debe tener la debida precaución al conducir u operar un vehículo o maquinaria, debido a la posibilidad de efectos secundarios como desmayos, convulsiones, náuseas y vómitos.**

4.8 Reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como soporte para determinar la frecuencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia y dependen de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha utilizado el siguiente convenio 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. ¹
	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 ² , parciales y/o generalizadas en niños y adultos que reciben dosis terapéuticas diarias o regímenes de dosificación de pulso alto de clorambucilo
	Muy raro	Trastornos del movimiento incluyendo temblor, contracciones musculares y mioclono en ausencia de convulsiones. Neuropatía periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Fibrosis pulmonar intersticial ³ , neumonía intersticial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

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. ⁴ (ver <i>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.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

La pancitopenia reversible fue el principal hallazgo de sobredosis inadvertidas de clorambucilo.

También se ha presentado toxicidad neurológica que va desde comportamiento agitado y ataxia hasta múltiples convulsiones tónico-clónicas generalizadas

Tratamiento

Como no hay un antídoto conocido, el cuadro sanguíneo debe ser monitoreado estrechamente y en general deben instituirse medidas de apoyo, junto con una transfusión de sangre apropiada si es necesario.

~~Farmacología clínica~~ PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Farmacodinámica**Código ATC**

L01AA02

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

El efecto citotóxico del clorambucilo se debe tanto al clorambucilo como a su principal metabolito, el ácido fenilacético de mostaza (*ver Farmacocinética; Metabolismo*)

Mecanismo de resistencia

El clorambucilo es un derivado de mostaza nitrogenada aromática y se ha reportado que la resistencia a las mostazas nitrogenadas es secundaria a: alteraciones en el transporte de estos agentes y sus metabolitos a través de diversas proteínas multirresistentes, alteraciones en la cinéticas de los enlaces cruzados de ADN formados por estos agentes, cambios en la apoptosis y alteración de la actividad de reparación del ADN. El clorambucilo no es un sustrato multirresistente de la proteína 1 (MRP1 o ABCC1), pero sus conjugados de glutatión son sustratos de MRP1 (ABCC1) y MRP2 (ABCC2).

Farmacocinética**Absorción**

El clorambucilo es bien absorbido por la difusión pasiva del tracto gastrointestinal y es medible dentro de los 15-30 minutos de la administración. La biodisponibilidad del clorambucilo oral es de aproximadamente 70% a 100% después de la administración de dosis únicas de 10-200 mg. En un estudio de 12 pacientes a los que se administraron aproximadamente 0,2 mg/kg de clorambucilo por vía oral, la concentración plasmática máxima ajustada a la dosis media (492 ± 160 nanogramos/ml) se produjo entre 0,25 y 2 horas después de la administración.

Consistente con la absorción rápida y predecible de clorambucilo, se ha demostrado que la variabilidad interindividual en la farmacocinética plasmática del clorambucilo es relativamente pequeña después de dosis orales de entre 15 y 70 mg (2 veces la variabilidad intrapacientes, y una variabilidad interpacientes de 2 a 4 veces en el AUC).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

La absorción de clorambucilo se reduce cuando se toma después de los alimentos. En un estudio de diez pacientes, la ingesta de alimentos aumentó la mediana de tiempo para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ en más de 100%, redujo la concentración plasmática máxima en más de 50% y redujo la media del AUC (0- ∞) en aproximadamente 27% (ver *Posología y administración*).

Distribución

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

Metabolismo

El clorambucilo se metaboliza ampliamente en el hígado por monodicloroetilación y β -oxidación, formando mostaza de ácido fenilacético (PAAM) como el metabolito principal, que posee actividad alquilante en animales. El clorambucilo y PAAM se degradan in vivo formando derivados monohidroxi y dihidroxi. Además, el clorambucilo reacciona con el glutatión para formar conjugados monodiglutatiónil y diglutatiónil de clorambucilo.

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

Eliminación

Los rangos de vida media de eliminación en fase terminal varían de 1,3 a 1,5 horas para el clorambucilo y es de aproximadamente 1,8 horas para el PAAM. El grado de la excreción renal de clorambucilo o PAAM inalterados es muy bajo; menos de 1% de la dosis administrada de cada uno de estos es excretada en la orina en 24 horas, con el resto de la dosis eliminada principalmente como derivados monohidroxi y dihidroxi.

INFORMACION NO CLINICA

- **Carcinogénesis, mutagénesis**

Al igual que con otros agentes citotóxicos, el clorambucilo es mutagénico en pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* en animales y 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 anomalías del desarrollo, como cola corta o torcida, microcefalia y exencefalia, anomalías digitales que incluyen ectro, braqui, sin y polidactilia,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

anomalías en los huesos largos, como reducción de la longitud, ausencia de uno o más componentes, ausencia total de sitios de osificación en el embrión de ratones y ratas 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 cerebro y plasma.~~

~~Después de la administración oral de clorambucilo marcado con ^{14}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.~~

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Estructura química

Sin texto.

Vida de anaquel

La fecha de expira se indica en el empaque.

Almacenamiento

Almacenar entre 2°C y 8°C.

Naturaleza y contenido del contenedor

Comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, de color marrón, con una L grabada en un lado y "GX EG3" en el otro, contenidos dentro de frasco de vidrio ámbar.

Incompatibilidades

Ninguno conocido.

Uso y manipulación

Manipulación segura de las tabletas de LEUKERAN.

El manejo de los comprimidos de LEUKERAN debe seguir las directrices de manejo de fármacos citotóxicos de acuerdo con las recomendaciones y/o regulaciones locales vigentes (por ejemplo, el Grupo de Trabajo de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (*Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Working Party*) sobre el Manejo de Fármacos Citotóxicos).

Siempre que el recubrimiento exterior del comprimido esté intacto, no hay riesgo en el manejo de los comprimidos de LEUKERAN. Los comprimidos de LEUKERAN no deben dividirse.

REF: MT12200221/19

REGISTRO ISP N° F-1427/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEUKERAN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Importado por: Aspen Chile S.A. Av. Andrés Bello 2325, Piso 10, Providencia, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

Fabricado por: Excella GMBH & CO. KG, Alemania

Para consultas marque 800 260 799 y desde celulares 229447479

Mayor información www.ispch.cl

Versión CCDS N°17