

DRICALEU

CLADRIBINA 10 mg/10 ml

Solución Inyectable para perfusión intravenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cladribina Inyectable es un agente antineoplásico sintético para infusión intravenosa continua.

Dricaleu se encuentra disponible en frascos de uso único conteniendo 10 mg (1 mg/ml) de Cladribina, un análogo nucleósido de purina clorado. Excipientes: Cloruro de sodio, Fosfato disódico anhidro, Ácido fosfórico, Agua para inyectables.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Dricaleu es una solución isotónica transparente, incolora, estéril, libre de conservantes. La solución tiene un rango de pH de 5,5 y 8,0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, análogo de purina, código ATC: L01BB04.

INDICACIONES

- Cladribina Inyectable está indicado para el tratamiento de la tricoleucemia activa (leucemia de células vellosas [LCV]).
- Cladribina Inyectable también está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido al tratamiento o cuya enfermedad haya progresado durante o después de un tratamiento con un régimen estándar con por lo menos un agente alquilante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El nombre químico de Cladribina es 2-cloro-6-amino-9-(2-deoxib-D-eritropento-furanosil) purina (también comúnmente conocido como 2-cloro-2'-deoxi-b-D-adenosina o 2-CdA).

Propiedades Farmacodinámicas

Cladribina Inyectable, un análogo nucleósido de purina, es un agente antineoplásico sintético.

Resistencia celular y sensibilidad

La toxicidad selectiva de Cladribina (2-CdA) hacia ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos normales y malignos se basa en las actividades relativas de la desoxicitidina quinasa y desoxinucleotidasa. Cladribina cruza pasivamente la membrana celular. En células con una alta proporción de desoxicitidina quinasa en relación a la desoxinucleotidasa, es fosforilado por la deoxicitidina quinasa a 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Puesto que 2-CdA es resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa y existe poca desoxinucleotidasa en linfocitos y monocitos, 2-CdAMP se acumula intracelularmente y se convierte subsecuentemente en desoxinucleótido trifosfato activo, 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosin trifosfato (2-CdATP). Se postula que las células con actividad alta de la desoxicitidina quinasa y baja de la desoxinucleotidasa serán destruidas selectivamente por Cladribina a medida que los desoxinucleótidos tóxicos se acumulan intracelularmente. Las células que contienen altas concentraciones de desoxinucleótidos son incapaces de reparar adecuadamente las roturas de una sola hebra de ADN. Las puntas de las hebras rotas de ADN activan a la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa resultando en la depleción del dinucleótido de ADN y del ATP y disrupción del metabolismo celular. Existe evidencia también, que 2-CdATP se incorpora al ADN de las células en división dando por resultado la alteración de la síntesis de ADN. Por lo tanto, Cladribina Inyectable puede diferenciarse de otros quimioterapéuticos que alteran el metabolismo purínico en que es citotóxico para linfocitos y monocitos tanto en fase de división activa como en fase quiescente, inhibiendo tanto la síntesis como la reparación del ADN.

Propiedades Farmacocinéticas

En un estudio de 17 pacientes con leucemia de células vellosas y función renal normal, se estimó la concentración de Cladribina en estado estacionario en aproximadamente 5,7 ng/ml con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 663,5 ml/h/kg cuando Cladribina Inyectable fue administrado a través de infusión continua a 0,09 mg/kg/d durante 7 días. Se ha reportado que las concentraciones plasmáticas declinan multiexponencialmente después de la infusión intravenosa, con vidas medias terminales que oscilan entre 3 - 22 horas aproximadamente. En general, el volumen aparente de distribución de Cladribina es muy amplio (promedio 9 l/kg aproximadamente), lo que indica una extensa distribución de Cladribina en los tejidos corporales. Se ha reportado que la vida media promedio de Cladribina en células leucémicas es de 23 horas. Existe poca información disponible sobre el metabolismo o la vía de eliminación de la Cladribina en humanos. En base a los datos en animales, es de esperar que Cladribina sufra un aclaramiento renal. Sin embargo, no están disponibles datos sobre la contribución del aclaramiento renal al aclaramiento total del organismo. El efecto de la insuficiencia renal o hepática en la eliminación de Cladribina no ha sido investigado en humanos. Cladribina penetra el fluido cerebrospinal. Un reporte indica que las concentraciones son aproximadamente el 25% de aquellas en plasma. Cladribina se une en un 20% a las proteínas plasmáticas, aproximadamente.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

LCV: El tratamiento recomendado para la leucemia de células vellosas es un solo curso de Cladribina Inyectable 0,09 mg/kg/día (3,6 mg/m²/día), administrado en infusión intravenosa continua durante 7 días consecutivos. No se aconseja apartarse de este esquema posológico. Si el paciente no responde al primer curso de Cladribina Inyectable para leucemia de células vellosas, es poco probable que se beneficie con cursos posteriores. Sin embargo, experiencias limitadas indican que cursos adicionales pueden ser beneficiosos en pacientes que recaen después de una respuesta inicial a Cladribina Inyectable.

LLC: En pacientes con LLC, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua de Cladribina Inyectable durante 2 horas los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días, a una dosis de 0,12 mg/kg/día (4,8 mg/m²/día). Se recomienda que Cladribina Inyectable sea administrado en pacientes respondedores al tratamiento hasta un máximo de 6 ciclos mensuales, y pacientes no respondedores al tratamiento no más de 2 ciclos de tratamiento.

Método de administración

Cladribina Inyectable debe diluirse antes de la administración intravenosa. Debido a que el producto no contiene un conservante antimicrobiano o agente bacteriostático, el empleo de una técnica aséptica y precauciones ambientales apropiadas deben ser observadas en la preparación de una solución de Cladribina Inyectable. Para información más detallada sobre la preparación de una solución para infusión, ver "Instrucciones para el Uso / Manipulación".

Si accidentalmente el medicamento administrado se extravasa, no es habitual que se produzca daño tisular local. Si se produjera extravasación, la administración deberá interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Otras medidas locales recomendadas son elevación del brazo y

aplicación de una bolsa de hielo para reducir la inflamación.

CONTRAINDICACIONES

Cladribina Inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Cladribina o a cualquiera de los componentes de este producto. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cladribina Inyectable es un potente agente antineoplásico con un potencial para causar efectos secundarios. Debe administrarse sólo bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de terapia antineoplásica.

LLC: La evidencia recogida sugiere que, si la enfermedad de un paciente progresó durante el tratamiento con fludarabina, es poco probable que responda al tratamiento con Cladribina Inyectable y, por lo tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes.

Se han notificado infecciones graves (por ejemplo, infección respiratoria, neumonía e infecciones dérmicas virales), incluyendo infecciones fatales (por ejemplo, sepsis). (Ver: "Efectos Adversos").

Los pacientes con infecciones activas deben ser tratados para estas condiciones subyacentes antes de recibir terapia con Cladribina Inyectable. Los pacientes que son o se convierten en Coombs positivos, deben ser monitoreados cuidadosamente por potencial hemólisis. En pacientes con recuento de glóbulos blancos inicialmente alto debe considerarse la administración de allopurinol y una adecuada hidratación, para disminuir el potencial síndrome de lisis tumoral como efecto adverso de la terapia. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por infecciones. Aquellos pacientes que presenten infecciones herpéticas deben ser tratados con aciclovir.

En el tratamiento secundario de la leucemia linfocítica crónica de células B, Cladribina ofrece alivio temporal de la enfermedad progresiva, sin que exista evidencia de que modifique la expectativa de vida de los pacientes. Los pacientes en edad avanzada deberán ser tratados tras una evaluación individual y sus recuentos sanguíneos deberán ser estrechamente controlados, así como su función renal y hepática. La evaluación del riesgo se debe hacer caso por caso.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han reportado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, luego del uso de Cladribina. La LMP se notificó entre 6 meses y varios años después del tratamiento con Cladribina. En algunos de estos casos se ha descrito una asociación con linfopenia prolongada. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o de comportamiento nuevos o empeoramiento de estos. La evaluación propuesta de la LMP comprende una consulta de neurología, resonancia magnética del cerebro y análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo. Los pacientes con sospecha de LMP no deben recibir más tratamiento con Cladribina.

Supresión de la Médula Ósea

La supresión de la función de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, debe ser anticipada. Esto es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente, aunque se ha reportado linfopenia prolongada hasta 5 años luego del tratamiento. En estudios clínicos durante las primeras dos semanas luego de la iniciación del tratamiento, el recuento medio de plaquetas, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), y la concentración de hemoglobina declinaron y posteriormente incrementaron con normalización de los recuentos medios para el día 15, semana 5, y semana 8, respectivamente. Los efectos mielosupresores de Cladribina Inyectable son más notorios durante el primer mes después del tratamiento. **Se recomienda un cuidadoso control hematológico, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después del tratamiento con Cladribina Inyectable.** Se recomienda proceder con especial cuidado en los pacientes con severo deterioro de la médula ósea de cualquier etiología dado que se debe anticipar una mayor supresión de la médula ósea. (Ver: "Análisis de Laboratorio" y "Efectos Adversos"). Debido a la inmunosupresión prolongada asociada con el uso de análogos nucleósidos como Cladribina, las neoplasias secundarias son un riesgo potencial. Las neoplasias hematológicas primarias son también un factor de riesgo para las neoplasias secundarias.

LCV: Durante las primeras dos semanas después del inicio del tratamiento, el recuento plaquetario medio, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), y la concentración de hemoglobina disminuyen y posteriormente aumentan paulatinamente hasta la normalización de los recuentos medios en el día 15, semana 5 y semana 8, respectivamente. Los efectos mielosupresores de Cladribina Inyectable fueron más notorios durante el primer mes del tratamiento. Se recomienda un cuidadoso control hematológico, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas luego del tratamiento con Cladribina Inyectable. (Ver: "Efectos Adversos").

LLC: Durante los 2 primeros ciclos de la terapia con Cladribina Inyectable, la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, y el recuento absoluto de neutrófilos declinaron a un nadir usualmente observado en el Ciclo 2. No parecía haber toxicidad acumulativa tras la administración de nuevos ciclos de terapia. Se recomienda un cuidadoso control hematológico durante toda la administración del tratamiento con Cladribina Inyectable.

Neurotoxicidad

Se ha reportado toxicidad neurológica grave (incluyendo paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes que reciben Cladribina Inyectable por infusión continua a altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas). La toxicidad neurológica parece demostrar una relación con la dosis; sin embargo, raramente se reportó toxicidad neurológica grave con la dosis recomendada. Los médicos deben considerar retrasar o interrumpir la terapia si ocurre neurotoxicidad.

Fiebre/Infección

LCV: En los estudios clínicos, la fiebre se asoció con el uso de Cladribina Inyectable en aproximadamente 72% (89/124) de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes y no fueron asociados con infección documentada.

LLC: Se ha reportado preixia en el 22-24% de los pacientes con LLC durante el Ciclo 1 del tratamiento con Cladribina Inyectable y en menos del 3% de los pacientes durante los ciclos siguientes. Cuarenta de 123 pacientes (32,5%) reportaron por lo menos una infección durante el Ciclo 1. Las infecciones que se produjeron en el 5% o más de los pacientes fueron: infección/inflamación respiratoria (8,9%); neumonía (7,3%); infección bacteriana (5,7%) e infecciones virales de la piel (5,7%). Aproximadamente el 70% de los pacientes tuvieron por lo menos una infección durante todo el período de tratamiento de 6 años, incluyendo tratamiento y seguimiento. Dado que la mayoría de los pacientes que tuvieron fiebre eran neutropénicos, estos pacientes deben estar cuidadosamente monitoreados durante el primer mes de tratamiento y se debería iniciar tratamiento

empírico con antibióticos de acuerdo a como se indique clínicamente. Los eventos febriles deben ser investigados con evaluaciones diagnósticas clínicas apropiadas. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar este fármaco a pacientes con infección activa. Puesto que la fiebre puede estar acompañada de una importante pérdida de líquido, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. (Ver: "Efectos Adversos").

Algunos casos de síndrome de lisis tumoral fueron reportados en pacientes tratados con Cladribina con neoplasias hematológicas con alta carga tumoral.

Efectos sobre la función renal y hepática

Se ha desarrollado insuficiencia renal aguda en algunos pacientes que recibían altas dosis de Cladribina Inyectable. **Dado que no hay suficientes datos sobre la administración de Cladribina en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda precaución cuando se administra el medicamento a estos pacientes.** Como con otros agentes quimioterapéuticos potentes, se debe realizar el monitoreo de la función renal y hepática según sea clínicamente indicado, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática subyacente. El médico debe considerar retrasar o interrumpir la terapia si ocurre toxicidad renal. (Ver: "Efectos Adversos" y "Sobredosis").

Análisis de Laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico de los pacientes debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En los estudios clínicos, tras descensos reversibles en todos los recuentos celulares, el recuento medio de plaquetas alcanzó 100 x 10⁹/l para el día 15, la media del recuento absoluto de neutrófilos alcanzó 1500 x 10⁹/l para la semana 5, y la hemoglobina media alcanzó 12 g/dl para la semana 8.

Carcinogénesis/Mutagénesis

No se han realizado estudios con Cladribina sobre carcinogenicidad en animales. Sin embargo, su potencial carcinogénico no puede ser excluido basado en la genotoxicidad demostrada de Cladribina. En células en cultivo de mamíferos, Cladribina causa un desequilibrio de los grupos de trifosfato desoxiribonucleótido intracelular. Este desequilibrio resulta en la inhibición de la síntesis de ADN y de la reparación de ADN, dando como resultado la ruptura de las bandas de ADN y subsecuentemente muerte celular. La inhibición de la incorporación de timidina dentro de las células linfoblásticas humanas fue del 90% a concentraciones de 0,3 mM. Cladribina se incorporó también dentro del ADN de estas células. Cladribina indujo efectos cromosomales cuando se evaluó en un estudio de micronúcleos de médula ósea *in vivo* realizado en ratones y en un estudio *in vitro* utilizando células CHO-WBL. Cladribina no fue mutagénica en las bacterias y no indujo la síntesis no programada del ADN en cultivos primarios de hepatocitos de rata.

Deterioro de la Fertilidad

Cuando se administró por vía intravenosa a monos *Cynomolgus*, Cladribina Inyectable demostró producir supresión de células de rápida generación, incluyendo células de testículo. Se deberá advertir a los hombres que estén siendo tratados con Cladribina que eviten ser padres hasta 6 meses después de la última dosis de Cladribina. Los efectos sobre fertilidad humana no se conocen. (Ver: "Embarazo y Lactancia").

Uso en Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. En un estudio Fase I en pacientes de 1-21 años de edad con leucemia, se administró Cladribina Inyectable por medio de infusión continua intravenosa, en dosis oscilando de 3 a 10,7 mg/m²/día durante 5 días (entre la mitad y el doble de la dosis recomendada para leucemia de células vellosas). La toxicidad limitante de la dosis fue mielosupresión severa con neutropenia y trombocitopenia graves. Con la dosis más elevada (10,7 mg/m²/día), 3 de 7 pacientes desarrollaron mielosupresión irreversible e infecciones bacterianas o micóticas sistémicas fatales. No se observaron toxicidades específicas. Excipiente con efecto conocido: Este medicamento contiene 38,2 mg de sodio por vial equivalente a 1,91% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se debe tener precaución si se administra Cladribina Inyectable después de o conjuntamente con otros medicamentos conocidos por causar mielosupresión. Debe tenerse precaución antes de administrar otra terapia inmunosupresora o mielosupresora después de la administración de Cladribina Inyectable. (Ver: "Supresión de Médula Ósea"). Debido al alto riesgo de infección en el marco de la inmunosupresión con quimioterapia incluyendo Cladribina, no se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas a pacientes que reciben Cladribina Inyectable. Debido al metabolismo intracelular similar, pueden producirse resistencias cruzadas con otros análogos de nucleósidos, tales como fludarabina o 2'-deoxicoformicina. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de análogos de nucleósidos con Cladribina debido a la posibilidad de interacción con medicamentos que siguen fosforilación intracelular, tales como agentes antivirales, o con otros inhibidores de la recaptación de adenosina (p. ej. didanosina, tenofovir, adefovir) no se recomienda el uso concomitante con Cladribina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Cladribina Inyectable no debe ser administrado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cladribina y durante 6 meses después de la última dosis de Cladribina. Si se usa Cladribina durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto. Cladribina Inyectable es teratogénico en ratones y conejos. Se observó un aumento significativo en la variabilidad fetal en ratones que recibieron 1,5 mg/kg/día (4,5 mg/m², una dosis aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos de 3,6 mg/m²). Se observó aumento de reabsorciones, tamaño reducido de las crías y aumento de malformaciones fetales cuando los ratones recibieron 3,0 mg/kg/día (9 mg/m²). Se observaron muertes fatales y malformaciones en conejos que recibieron 3,0 mg/kg/día (33,0 mg/m²). No se observaron reacciones adversas fatales en ratones con la dosis de 0,5 mg/ kg/día (1,5 mg/m²) ni en conejos con 1,0 mg/kg/día (11,0 mg/m²). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por consiguiente, la mujer en edad fértil debe estar advertida de estos posibles efectos con el fin de prevenir un embarazo.

Lactancia

Datos limitados de informes de casos han mostrado que Cladribina se excreta en la leche materna. Todavía no se ha establecido bien la cantidad. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Cladribina y durante 6 meses después de la última dosis de Cladribina.

Fertilidad

Se debe aconsejar a los hombres tratados con Cladribina Inyectable no tener niños hasta 6 meses después de la última dosis de Cladribina. (Ver: "Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Empleo"). La planificación familiar deberá ser tratada con los padres adecuadamente.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS

Dada la condición médica subyacente del paciente, y el perfil de seguridad de Cladribina, se debe ejercer precaución cuando un paciente en tratamiento con Cladribina Inyectable desarrolla actividades que requieran un sustancial bienestar físico.

EFFECTOS ADVERSOS

Presentación tabular de las reacciones adversas de acuerdo a clasificación de órganos del sistema MedDRA en los pacientes con tricoleucemia (leucemia de células vellosas [LCV]) tratados con cladribina La seguridad de Cladribina se evaluó en 576 pacientes con LCV tratados con Cladribina en dos estudios clínicos. Estos pacientes recibieron al menos una inyección de Cladribina y facilitaron datos de seguridad. En base a la totalidad de los datos de seguridad obtenidos de los estudios clínicos en LCV, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia (es decir, ≥ 10% de incidencia) fueron: fiebre (33%), cansancio (31%), náuseas (22%), exantema (16%), cefalea (14%), y reacción en el lugar de administración (11%). Incluyendo las reacciones adversas mencionadas anteriormente, se muestran en la Tabla 1 las reacciones adversas que se han notificado con el uso de Cladribina en pacientes con LCV en los estudios clínicos o del listado agrupado (no se especifica la indicación) durante la experiencia post- comercialización.

Las categorías de frecuencia se definen usando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles de los estudios clínicos).

Tabla 1: Reacciones adversas con Cladribina en Estudios Clínicos de LCV y experiencia postcomercialización.

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas al medicamento			
	Categorías de frecuencia			
	Muy frecuente (≥ 10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Infecciones e infestaciones		Shock séptico ^a	Infecciones oportunistas ^a	
Neoplasias		Neoplasia maligna secundaria ^{a,1} Neoplasia hematológica primaria ^{a,1}		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (ver también las secciones ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO (Supresión de la médula ósea) y EFECTOS ADVERSOS (Supresión de la médula ósea)		Anemia hemolítica ^{a,b} , Anemia, Neutropenia febril	Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada ^a , Anemia aplásica ^a , Hiper eosinofilia ^a , Síndrome mielodisplásico ^a	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisis tumoral ^a	
Trastornos psiquiátricos		Confusión ^{a,c} , Ansiedad, Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Depresión del nivel de consciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,d}	
Trastornos oculares		Conjuntivitis ^a		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, Isquemia miocárdica, Soplo cardíaco		Fallo cardíaco, Arritmia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Infiltrados intersticiales pulmonares ^a , Ruidos respiratorios anormales, Tos, Disnea ^a , Estertores		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal ^a , Estreñimiento, Diarrea, Flatulencia, Vómitos		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina ^a , Aumento de transaminasas ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^a	Urticaria ^a , Equimosis, Hiperhidrosis, Petequias, Prurito	Síndrome de Stevens-Johnson ^a	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Atralgias, Mialgias, Dolor ^a		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ^{a,1}		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de administración ^a , Cansancio, Fiebre	Astenia, Escalofríos, Disminución del apetito, Malestar general, Debilidad muscular, Edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (ver también las secciones ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECACIONES ESPECIALES DE EMPLEO (Fiebre/infección) y EFECTOS ADVERSOS (Fiebre/infección)		Contusión		

^a Acontecimientos notificados como reacciones adversas al medicamento (RAM) durante la experiencia post-comercialización.

^b Anemia hemolítica comprende anemia hemolítica autoimmune

^c Confusión comprende desorientación

^d Toxicidad neurológica comprende neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora

(parálisis), polineuropatía, y paraparesia

^a Infiltrados intersticiales pulmonares comprende infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar

^d Disnea comprende disnea, disnea de esfuerzo y silbancias

^e Dolor abdominal comprende molestias abdominales, dolor abdominal, y dolor abdominal (bajo y alto)

^f Exantema comprende eritema, exantema y exantema (maculoso, maculopapuloso, papuloso, pruriginoso, pustuloso, y eritematoso)

^g Dolor comprende dolor, dolor de espalda, dolor torácico, dolor por artritis, dolor óseo, y dolor en las extremidades

^h Insuficiencia renal comprende insuficiencia renal aguda y disfunción renal

ⁱ Reacción en el lugar de administración comprende reacción en el lugar de administración, en el lugar del catéter (celulitis, eritema, hemorragia, y dolor), y reacción en el lugar de la infusión (eritema, edema, y dolor)

^j Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como Cladribina, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Los siguientes datos de seguridad se basan en un subgrupo de 124 pacientes con LCV que fueron reclutados en los estudios pivotaes. Durante el primer mes, se observó neutropenia severa en el 70% de los pacientes e infección en el 31%. Se observó fiebre en el 72% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos adversos no hematológicos fueron de leve a moderados en severidad.

La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves, no acompañados por vómitos, tampoco requirieron tratamiento con antieméticos. En pacientes requiriendo antieméticos, las náuseas fueron fácilmente controladas, más frecuentemente con clorpromazina.

La mayor parte de los exantemas fueron leves.

Desde que el medicamento está comercialmente disponible, se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales. Estas reacciones adversas se han presentado, principalmente, en los pacientes que han recibido varios ciclos de Cladribina:

Neoplasias: Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como Cladribina, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Presentación tabular de las reacciones adversas de acuerdo a clasificación de órganos del sistema MedDRA en los pacientes con LLC tratados con Cladribina.

La seguridad de Cladribina se evaluó en 266 pacientes con leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) tratados con Cladribina registrado en la serie de datos de estudios clínicos de LLC. Estos pacientes recibieron al menos una inyección de Cladribina y facilitaron datos de seguridad. En base a la totalidad de los datos de seguridad obtenidos de los estudios clínicos en LLC, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia (es decir, ≥ 10% de incidencia) fueron: fiebre (28%), cansancio (22%), reacción en el lugar de administración (21%) y cefalea (11%).

Incluyendo las reacciones adversas mencionadas anteriormente, se muestran en la **Tabla 2** las reacciones adversas que se han notificado con el uso de Cladribina en pacientes con LLC en los estudios clínicos o del listado agrupado (no se especifica la indicación) durante la experiencia post-comercialización.

Las categorías de frecuencia se definen usando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles de los estudios clínicos).

Tabla 2: Reacciones adversas con Cladribina en estudios clínicos de LLC y experiencia post-comercialización.

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas al medicamento		
	Categorías de frecuencia		
	Muy frecuente (≥ 10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones		Shock séptico ^a , Bacteriemia, Celulitis, Infección localizada, Neumonía	Infecciones oportunistas ^a
	Después de meses o hasta años después del tratamiento con Cladribina ^a se han observado infecciones causadas por herpes (Herpesretinitis, Herpes zoster)		
Neoplasias		Neoplasia maligna secundaria ^{a,b} , Neoplasia hematológica primaria ^{a,k}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (ver también las secciones ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECACIONES ESPECIALES DE EMPLEO (Supresión de la médula ósea) y EFECTOS ADVERSOS (Supresión de la médula ósea)		Anemia hemolítica ^{a,b} , Anemia, Trombocitopenia (con hemorragia o petequias)	Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada ^a , Anemia aplásica ^a , Hiperceroinfilia ^a , Síndrome mielodisplásico ^a
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ^d	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisis tumoral ^g
Trastornos psiquiátricos		Confusión ^{a,e}	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Depresión del nivel de consciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,f}
Trastornos oculares			Conjuntivitis ^a
Trastornos cardíacos		Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Infiltrados intersticiales pulmonares ^{a,g} , Ruidos respiratorios anormales, Tos, Disnea ^a , Estertores	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Náuseas, Vómitos	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina ^a , Aumento de transaminasas ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria ^a , Hiperhidrosis, Púrpura, Exantema ^a	Síndrome de Stevens-Johnson ^a
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor ^a	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ^{h,i}	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (ver también las secciones ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PREACIONES ESPECIALES DE EMPLEO (Fiebre/infección) y EFECTOS ADVERSOS (Fiebre/infección)	Reacción en el lugar de administración, Cansancio, Fiebre	Astenia, Crepitantes, Edema localizado, Debilidad muscular, Edema periférico, Edema	

^a Acontecimientos notificados como reacciones adversas al medicamento (RAM) durante la experiencia post-comercialización

^b Anemia hemolítica comprende anemia hemolítica autoinmune

^c Confusión comprende desorientación

^d Toxicidad neurológica comprende neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora

(parálisis), polineuropatía, y paraparesia

^e Infiltrados intersticiales pulmonares comprende infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar

^f Disnea comprende disnea y disnea de esfuerzo

^g Exantema comprende exantema (maculopapuloso, pruriginoso, y pustuloso) y eritema

^h Dolor comprende dolor, artralgias, dolor de espalda, dolor óseo, dolor osteomuscular y dolor en las extremidades.

ⁱ Insuficiencia renal comprende insuficiencia renal aguda y disfunción renal

^j Reacción en el lugar de administración comprende reacción en el lugar de administración, en el lugar del catéter (eritema, e infección), y reacción en el lugar de la infusión (celulitis, eritema, irritación, edema, dolor, infección y flebitis)

^k Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como Cladribina, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Desde que el medicamento está comercialmente disponible, se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales. Estas reacciones adversas se han presentado, principalmente, en los pacientes que han recibido varios ciclos de Cladribina:

Neoplasias: Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como Cladribina, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Supresión de la Médula Ósea

LCV (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el estudio 1): La mielosupresión se observó frecuentemente durante el primer mes después del inicio del tratamiento con Cladribina Inyectable. Se observó neutropenia (RAN menor a 500 x 10⁹/L) en el 69% de los pacientes; en comparación con el 25% en los que estaba presente desde el inicio. Anemia severa (hemoglobina menor a 8,5 g/dl) ocurrió en el 41% de los pacientes, en comparación con el 12% que la presentaba inicialmente, y trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 20 x 10⁹/l) ocurrió en el 15% de los pacientes, en comparación al 5% en quienes se observó inicialmente. El cuarenta y tres por ciento (43%) de pacientes recibió transfusiones con glóbulos rojos y el 13% recibió transfusiones con plaquetas durante el mes 1.

El análisis de los subgrupos de linfocitos indicó que el tratamiento con Cladribina está asociado con depresión prolongada del recuento de linfocitos CD4 y supresión transitoria del recuento de linfocitos CD8. En un seguimiento de 78 de los 124 pacientes reclutados en los estudios clínicos, el recuento CD4 antes del tratamiento fue 766/μl. El recuento medio nadir de CD4, el cual ocurrió de 4 a 6 meses después del tratamiento, fue 272/μl. Quince meses después del tratamiento, el recuento medio de CD4 permaneció por debajo de 500/μl. Aunque los recuentos de CD8 disminuyeron inicialmente, se observaron recuentos cada vez mayores a los 9 meses. La significancia clínica de la linfopenia prolongada de CD4 no ha sido aclarada.

Se observó hipocelularidad prolongada en médula ósea (<35%). Se desconoce si la hipocelularidad es producto de la fibrosis de médula relacionada con la enfermedad o de la toxicidad de Cladribina Inyectable.

LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el estudio 2): Los pacientes con LLC tratados con Cladribina Inyectable estaban más severamente mielosuprimidos antes de la terapia que los pacientes con LCV; se observó aumento de la mielosupresión durante el Ciclo 1 y el Ciclo 2 de la terapia, alcanzando un nadir durante el Ciclo 2. El porcentaje de pacientes con un nivel de hemoglobina por debajo de 8,5 g/dl fue 16,9% al inicio del tratamiento; 37,9% durante el Ciclo 1 y 46,1% en el Ciclo 2. El porcentaje de pacientes con recuento plaquetario por debajo de 20 x 10⁹/l fue 4,0% al inicio del tratamiento; 20,2% durante el Ciclo 1 y 22,5% durante el Ciclo 2. El recuento absoluto de neutrófilos estaba por debajo de 500 x 10⁹/l en 18,5% de los pacientes al inicio del tratamiento, 56,5% en el Ciclo 1; 61,8% en el Ciclo 2; 59,3% en el Ciclo 3 y 55,9% en el Ciclo 4.

Parece no haber toxicidad acumulativa con la administración de múltiples ciclos de terapia. Aquellas anomalías marcadas observadas en la bioquímica sanguínea durante el estudio eran preexistentes, o eran anomalías aisladas y se resolvieron, o se asociaron con muerte debido a la enfermedad subyacente.

Fiebre/Infección

LCV (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el estudio 1): La fiebre fue un evento adverso frecuentemente observado durante el primer mes del estudio. Durante el primer mes, el 12% de los pacientes experimentaron fiebre alta (es decir, mayor o igual a 40°C). De los 124 pacientes estudiados, en 11 se observó que tenían infección documentada en el mes anterior al tratamiento. El 31% de los pacientes febriles tuvieron una infección documentada: 13,7% de los pacientes tenían infecciones bacterianas, 6,5% virales y 6,5% micóticas. El setenta por ciento (70%) de estos pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos.

Se reportaron infecciones severas, incluso fatales (por ejemplo, septicemia, neumonía) en el 7% de los pacientes. Durante el segundo mes, la tasa general de infección documentada fue 8%; estas infecciones fueron de leves a moderadas y no se observaron infecciones sistémicas severas. Después del tercer mes, la incidencia mensual de infección fue menor o igual a la de los meses inmediatos anteriores a la terapia con Cladribina Inyectable.

De los 124 pacientes con leucemia de células vellosas que ingresaron en los dos estudios, hubo 6 muertes después del tratamiento; una muerte debida a infección, dos a enfermedad cardíaca subyacente y dos a la leucemia de células vellosas persistente con complicaciones infecciosas. Un paciente murió de enfermedad progresiva después de recibir tratamiento adicional con otro agente quimioterapéutico.

LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el Estudio 2): Durante el Ciclo 1, 23,6% de los pacientes experimentó fiebre y 32,5% experimentó al menos una infección documentada. Las infecciones reportadas en 5% o más de los pacientes durante el Ciclo 1 fueron: infección/inflamación respiratoria (8,9%); neumonía (7,3%); infección bacteriana (5,6%) e infecciones virales de la piel (5,7%). En los Ciclos 2 a 9, 71,3% de los pacientes tuvieron al menos una infección. Las infecciones que ocurrieron en el 10% o más de los pacientes fueron: neumonía (28,7%); infección bacteriana (21,8%); infección viral de la piel (20,8%); infección del tracto respiratorio superior (12,9%); otras infecciones/inflamaciones intestinales (12,9%); candidiasis oral (11,9%); infección del tracto urinario (11,9%), y otras infecciones de la piel (11,9%). En general, 72,4% de los pacientes tuvo al menos una infección durante la terapia con Cladribina Inyectable. De estos, el 32,6% recibió terapia inmunosupresora concomitante (prednisona).

Experiencia de seguridad después de la administración intravenosa o subcutánea en pacientes con esclerosis múltiple

Mientras que el uso de Cladribina no puede ser recomendado en indicaciones diferentes a la leucemia de células vellosas o leucemia linfocítica crónica, y tampoco se puede recomendar la administración subcutánea, se dispone de datos de las siguientes investigaciones que fueron diseñadas para evaluar la eficacia potencial del medicamento en el tratamiento de esclerosis múltiple.

En dos estudios que emplearon vía intravenosa, Cladribina fue infundida en dosis oscilando desde 0,087 a 0,1 mg/kg/día durante siete días, repitiéndose este régimen por un total de 4 a 6 meses. Las dosis acumuladas alcanzadas así, oscilaron desde 2,8 a 3,65 mg/kg. Adicionalmente, en tres estudios que utilizaron vía subcutánea, Cladribina fue administrada en dosis oscilando desde 0,07 a 0,14 mg/kg/día durante 5 días, siendo este régimen repetido durante un total de 2 a 6 meses. Las

dosis totales acumuladas administradas así, oscilaron desde 0,7 a 2,1 mg/kg.

El perfil de seguridad establecido basado en estos estudios refleja la linfocitotoxicidad y efectos supresores de médula ósea esperados del medicamento y es consistente con el perfil de seguridad atribuible a la vía de administración intravenosa en las indicaciones actualmente recomendadas para LCV y LLC.

En estos estudios, la mayoría de los eventos adversos más frecuentemente reportados, incluyendo reacciones adversas serias, fueron eventos asociados típicamente con la enfermedad subyacente. La mayoría ocurrió con frecuencia comparable en los sujetos del grupo placebo y de los tratados con Cladribina. Se observó inflamación y/o dolor en el sitio de inyección con la inyección subcutánea del medicamento en estudio. Los sujetos tratados con Cladribina tuvieron una incidencia mayor de infección en el tracto respiratorio superior, púrpura, hipertonía y debilidad muscular que los sujetos tratados con placebo, con una diferencia entre los grupos en la incidencia de debilidad muscular, debida principalmente a los resultados obtenidos por un solo investigador. Con la excepción de una incidencia mayor de trombocitopenia después de re-tratamiento (8%) en comparación al tratamiento inicial (4%), no hubo diferencias notables en el perfil de reacciones adversas asociadas con un tratamiento inicial de Cladribina versus el re-tratamiento, entre los 78 sujetos que recibieron más de un ciclo de tratamiento de Cladribina.

Las reacciones adversas menos comunes, pero clínicamente importantes, incluyeron las asociadas con mielosupresión y función inmune comprometida (neumonía, anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia, e infecciones con herpes simple o de herpes zoster), y éstas ocurrieron o de manera exclusiva o con incidencia y severidad aumentada en sujetos que recibieron dosis acumulada de Cladribina de 2,8 mg/kg o mayor, particularmente cuando la dosis total se administró en un intervalo tan corto como de cuatro meses.

Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de Cladribina en los niños no ha sido determinada. En un estudio Fase I, en la que fueron incluidos pacientes entre 1 y 21 años de edad afectados de leucemia, se administró Cladribina en infusión continua intravenosa a dosis entre 3 y 10,7 mg/m²/día durante 5 días (de la mitad a dos veces la dosis recomendada para la LCV). En este estudio, la toxicidad, limitante de dosis, consistió en una mielosupresión severa con neutropenia y trombocitopenia graves. A la dosis más alta (10,7 mg/m²/día), 3 de los 7 pacientes desarrollaron mielosupresión irreversible e infecciones mortales generalizadas de origen fúngico o bacteriano. En este estudio no se observó ninguna toxicidad específica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://vigil-flow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

En un estudio de Fase I con 31 pacientes en el cual Cladribina Inyectable fue administrado en altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas) durante 7-14 días concomitantemente con ciclofosfamida e irradiación corporal total, no se observó toxicidad para el trasplante de médula ósea, se reportó nefrotoxicidad aguda, neurotoxicidad de comienzo tardío, severa supresión de médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia y síntomas gastrointestinales.

Seis pacientes (19%) desarrollaron manifestaciones de disfunción/insuficiencia renal aguda (por ejemplo, acidosis, anuria, creatinina sérica elevada, etc.) dentro de 7 a 13 días después de iniciado el tratamiento con Cladribina Inyectable; 5 de los pacientes afectados requirieron diálisis. La insuficiencia renal fue reversible en 2 de estos pacientes. Se observó evidencia de lesión tubular en la autopsia en 2 (de 4) pacientes cuya función renal no se había recuperado al momento de la muerte. Algunos de estos pacientes habían sido tratados también con otros medicamentos con potencial nefrotóxico conocido.

Once pacientes (35%) experimentaron toxicidad neurológica de instalación tardía. En la mayoría de los casos, ésta se caracterizó por debilidad motora progresiva e irreversible de las extremidades superiores y/o inferiores (paraparesia/cuadriparesia), observado 35 a 84 días después de comenzar el tratamiento a altas dosis.

Se observó polineuropatía periférica axonal en un estudio de aumento de dosis a los niveles más elevados de dosis (aproximadamente 4 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas) en pacientes que no recibían ciclofosfamida o radiación corporal total.

La prueba neurológica no invasiva fue consistente con enfermedad de desmielinización. Los signos y síntomas de sobredosis consisten en náuseas, vómitos, diarrea, depresión grave de la médula ósea (con anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia) y síndromes de Guillain- Barré y Brown Sequard. Se han descrito neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en algunos pacientes tratados con una dosis ≥ 4 veces superior a la pauta recomendada para la LCV.

No existe antídoto específico conocido. No se sabe aún si la droga puede ser removida por diálisis o hemofiltración. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de la administración de Cladribina Inyectable, observación cuidadosa y adecuadas medidas de sostén (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, tratamiento antihipotensivo, etc.). Hay que vigilar los parámetros hematológicos de los pacientes que reciben una sobredosis de Cladribina.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

- Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
- Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

INCOMPATIBILIDADES

Dado que los datos de compatibilidad disponibles son limitados, se aconseja adherencia a los diluyentes recomendados y sistemas de infusión.

Las soluciones conteniendo Cladribina Inyectable no deben ser mezcladas con otros medicamentos intravenosos o aditivos o infundidos simultáneamente a través de una línea intravenosa común, debido a que no se han realizado ensayos de compatibilidad.

Si la misma línea intravenosa es utilizada para infusión secuencial de diferentes medicamentos, la línea debe ser lavada con un diluyente compatible antes y después de la infusión de Cladribina Inyectable. (Ver “Instrucciones para el uso / manipulación”).

No se recomienda el uso de dextrosa 5% como diluyente debido a que aumenta la degradación de Cladribina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Cuando se conserva en condiciones de refrigeración entre 2°C a 8°C, protegido de la luz, los frascos cerrados de Cladribina Inyectable son estables hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase. El congelamiento no afecta adversamente la solución. Si se congelara el producto, descongelar naturalmente a temperatura ambiente. NO calentar

o utilizar el microondas. Una vez descongelado, el frasco de Cladribina Inyectable es estable refrigerado hasta la fecha de vencimiento. NO volver a congelar.

Una vez diluido, las soluciones conteniendo Cladribina Inyectable deben ser administradas en el momento o conservarse en heladera (2°C a 8°C) por no más de 8 horas antes de iniciar la administración.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar refrigerado entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz durante el almacenamiento.

PRESENTACIÓN

Drcaleu se presenta como una solución estéril, libre de conservantes, isotónica, conteniendo 10 mg (1 mg/ml) de Cladribina, en frascos de uso único conteniendo 10 ml.

Drcaleu está disponible en envases conteniendo 1 y 7 frascos de 10 ml.

INSTRUCCIONES PARA EL USO / MANIPULACIÓN

Antes de ser administrado, Cladribina Inyectable para aplicación intravenosa debe ser diluido con el diluyente indicado. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático, deben observarse las técnicas asepticas y precauciones ambientales pertinentes en la preparación de la solución de Cladribina Inyectable. Los medicamentos para administración parenteral deben ser examinados visualmente por si tuvieran material particulado o decoloración antes de su administración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Puede formarse un precipitado durante la exposición de Cladribina Inyectable a bajas temperaturas; puede ser re-solubilizado dejando que la solución se atempera naturalmente a temperatura ambiente y agitándola energícamente. NO CALENTAR NI INTRODUCIR EN EL MICROONDAS.

Debe tenerse cuidado en asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Una vez diluidas, las soluciones de Cladribina Inyectable deben administrarse inmediatamente o almacenarse en heladera (2°C a 8°C) durante no más de 8 horas antes de iniciar la administración. Los frascos de Cladribina Inyectable son para un solo uso únicamente. Cualquier porción no utilizada debe ser desechada de forma apropiada. Los posibles riesgos asociados con los agentes citotóxicos están bien establecidos, y se deben tomar las precauciones apropiadas al manipular, preparar y administrar Cladribina Inyectable. Se recomienda utilizar guantes descartables y ropa protectora. Si Cladribina Inyectable entra en contacto con la piel o membranas mucosas, lavar inmediatamente la superficie con copiosas cantidades de agua.

LCV:

Preparación de una dosis diaria para aplicación intravenosa: Cladribina Inyectable debe ser pasado a través de un filtro de jeringa estéril hidrofílico de 0,22 μm descartable antes de introducirlo en la bolsa de infusión, antes de cada infusión diaria.

Agregue la dosis calculada (0,09 mg/kg o 0,09 ml/kg) de Cladribina Inyectable a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 ml a 500 ml de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, USP. Realice la infusión continua durante 24 horas. Repita diariamente por un total de 7 días consecutivos.

No se recomienda el empleo de dextrosa al 5% como diluyente debido a que aumenta la degradación de Cladribina.

Los aditivos utilizados en la mezcla de Cladribina Inyectable son química y físicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente y bajo luz fluorescente normal en envases de infusión de PVC más comúnmente disponibles.

Preparación de una infusión para 7 días: La solución para infusión para 7 días sólo debe prepararse con cloruro de sodio inyectable 0,9% bacteriostático, USP (alcohol bencilico 0,9% conservado). A fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana, tanto Cladribina Inyectable como el diluyente deben pasarse a través de un filtro de jeringa estéril hidrofílico de 0,22 μm descartable a medida que cada solución es introducida en la bolsa para infusión. Primero se debe agregar a la bolsa para infusión la dosis calculada de Cladribina Inyectable (7 días x 0,09 mg/kg o ml/kg) a través del filtro estéril. Luego agregar también a través del filtro la cantidad previamente calculada de cloruro de sodio 0,9% bacteriostático, USP (alcohol bencilico 0,9% conservado) para llegar a un volumen total de 100 ml de solución. Después de completar la preparación de la solución, cerrar la bolsa, desconectar y descartar el filtro. En caso de ser necesario, aspirar asepticamente las burbujas de aire de la bolsa, empleando una jeringa y un segundo filtro estéril y seco o un filtro de ventilación estéril ensamblado. Volver a cerrar la bolsa y descartar la jeringa y el filtro ensamblado. Infundir continuamente durante 7 días.

LLC:

Preparación de una dosis diaria para aplicación intravenosa: Cladribina Inyectable debe ser pasado a través de un filtro de jeringa estéril hidrofílico de 0,22 μm descartable antes de la introducción en la bolsa de infusión, antes de cada infusión diaria.

Agregue la dosis calculada (0,12 mg/kg o 4,8 mg/m²) de Cladribina Inyectable a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 ml a 500 ml de Cloruro de Sodio 0,9%, USP. Infundir continuamente durante 2 horas. Repita diariamente por un total de 5 días consecutivos.

No se recomienda el empleo de dextrosa 5% como diluyente porque aumenta la degradación de Cladribina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

En Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59336

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.** - Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Importado y distribuido por:

VARIFARMA ECUADOR S.A., Quito - Ecuador

Venta bajo receta médica

Fecha última revisión: Agosto 2025



VARIFARMA