

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 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-furanosilo) 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 desoxicitidina 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 desoxinucleotido trifosfato activo, 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina 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 deplección del dinucleótido de ADN y el ATP y disruptión 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 quimioterápicos 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/día 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 cerebroespinal. 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 produce una 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 progresa 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 lisísis 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 indicado 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 han 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 nucleosídicos 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 cuadriparese 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 asocia 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 pirexia 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").

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 quimioterápicos 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 carcinogenidad 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 desoxirribonucleótido 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 cromosómicos 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 mutágena 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 están 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.

Existe un 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 intracellular similar, pueden producirse resistencias cruzadas con otros análogos de nucleosídicos, tales como fludarabina o 2'-deoxi-2-fluorouracilo. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de análogos de nucleosídicos con Cladribina debido a la posibilidad de interacción con medicamentos que siguen fosforilación intracellular, 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

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 Inyect

(parálisis), polineuropatía, y paraparesia
^a Infiltrados intersticiales pulmonares comprende infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar
Disnea comprende disnea, disnea de esfuerzo y sibilancias
^b Dolor abdominal comprende molestias abdominales, dolor abdominal, y dolor abdominal (bajo y alto)
^c Exantema comprende eritema, exantema y exantema (maculosos, maculopapuloso, papuloso, pruriginoso, pustuloso, y urticácea)
^d Dolor comprende dolor, dolor de espalda, dolor torácico, dolor por artritis, dolor óseo, y dolor en las extremidades
^e 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)
^f Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleosidos 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 pioneros. 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 nucleosidos 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 la 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 (≥ 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 (Herpeszititis, Herpes zoster)		
Neoplasias		Neoplasia maligna secundaria ^{a,b} , Neoplasia hematológica primaria ^{a,c}	
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, Trombocitopenia (con hemorragia o petequias)	Supresión de la médula ósea con pánctopenia prolongada ^a , Anemia aplásica ^a , Hipereosinofilia ^a , Síndrome mielodisplásico ^a
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ^a	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisísis tumoral ^a
Trastornos psiquiátricos		Confusión ^{a,c}	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Depresión del nivel de conciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,d}
Trastornos oculares			Conjuntivitis ^a
Trastornos cardíacos		Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Infiltrados intersticiales pulmonares ^{a,e} , Ruidos respiratorios anormales, Tos, Disnea ^a , Esterores	
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 musculosqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor ^a	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ^{a,f}	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (ver también las secciones ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES 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
Disnea comprende disnea, disnea de esfuerzo y sibilancias
^f Dolor abdominal comprende molestias abdominales, dolor abdominal, y dolor abdominal (bajo y alto)
^g Exantema comprende eritema, exantema y exantema (maculosos, maculopapuloso, papuloso, pruriginoso, pustuloso, y urticácea)
^h Dolor comprende dolor, dolor de espalda, dolor torácico, dolor por artritis, dolor óseo, y dolor en las extremidades
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 nucleosidos 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 nucleosidos 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.

Las siguientes datos de seguridad se basan en un subgrupo de 124 pacientes con LCV que fueron reclutados en los estudios pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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 pioneros.

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 nucleosidos 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