

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LITAK **10** mg/ **5mL** solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2 mg de cladribina (2-CdA). Cada vial contiene 10 mg de cladribina en 5 ml de solución.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente e incolora.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

LITAK está indicado para el tratamiento de la leucemia de células **velludas (Tricoleucemia)**.

4.2 Posología y forma de administraciónPosología

Un médico calificado con experiencia en quimioterapia para el cáncer debe iniciar la terapia con LITAK.

LITAK **se administra** como inyección subcutánea.

La **posología** recomendada para la leucemia de células **velludas** es de un solo ciclo a 0,14 mg/kg/día administrada en forma de bolo subcutáneo durante 5 días consecutivos.

No se recomienda ninguna desviación de la posología antes indicada.

Personas de edad avanzada

La experiencia con pacientes mayores de 65 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados mediante una evaluación individual y un control cuidadoso de los recuentos sanguíneos y de la función renal y hepática. El riesgo requiere una evaluación caso a caso (véase la sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

Insuficiencia renal y hepática

No existen datos sobre el uso de LITAK en pacientes con insuficiencia renal o hepática. LITAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (puntaje Child Pugh > 6) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

LITAK está contraindicado en pacientes menores de 18 años de edad (ver sección 4.3).

Modo de administración

LITAK se suministra como una solución lista para usar para inyección/~~infusión~~. La dosis recomendada se extrae directamente con una jeringa y se inyecta en forma de bolo subcutáneo sin diluir. LITAK debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. LITAK debe entibiarse a temperatura ambiente antes de su administración.

Autoadministración por parte del paciente

LITAK puede ser autoadministrado por el paciente. Los pacientes deben ser instruidos y entrenados apropiadamente. El folleto del envase contiene instrucciones detalladas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Pacientes menores de 18 años de edad
- Embarazo y lactancia
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min)
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntaje Child Pugh > 6)
- Pacientes que reciben otros medicamentos mielosupresores

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

LITAK es una sustancia antineoplásica e inmunosupresora que puede inducir un número considerable de reacciones adversas tóxicas, como mielo e inmunosupresión, linfocitopenia de larga duración e infecciones oportunistas. Los pacientes que reciben tratamiento con LITAK deben ser monitoreados de cerca para detectar signos de toxicidad hematológica y no hematológica.

Se aconseja especial precaución y se deben evaluar cuidadosamente los riesgos/beneficios si se considera la administración de LITAK en pacientes con mayor riesgo de infección, insuficiencia o infiltración manifiesta de la médula ósea, pretratamientos mielosupresores, así como en pacientes con insuficiencia renal y hepática presunta o manifiesta. Los pacientes con infección activa deben ser tratados por la condición subyacente antes de recibir la terapia con LITAK. Aunque la profilaxis antiinfecciosa generalmente no se recomienda, puede ser beneficiosa para los pacientes inmunocomprometidos antes del tratamiento con LITAK o para los pacientes con una agranulocitosis preexistente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

Si se produce una toxicidad severa, el médico debe considerar la posibilidad de retrasar o interrumpir la terapia con el medicamento hasta que se resuelvan las complicaciones graves. En caso de infecciones, se debe iniciar un tratamiento antibiótico según sea necesario.

Se recomienda que los pacientes que reciben cladribina reciban componentes/productos sanguíneos celulares irradiados para prevenir la enfermedad injerto-contra huésped relacionada con la transfusión (Ta GVHD).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos de LMP, incluyendo casos fatales, con cladribina. La LMP se informó luego de seis meses a varios años después del tratamiento con cladribina. Se ha reportado una asociación con linfopenia prolongada en varios de estos casos. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran.

La evaluación sugerida para la LMP incluye una consulta de neurología, imágenes por resonancia magnética del cerebro y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN del virus de la CG (VCM) por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o una biopsia cerebral con pruebas para la VCM. Una PCR JCV negativa no excluye la PML. Es posible que se justifique un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo. Los pacientes con sospecha de LMP no deben recibir tratamiento adicional con cladribina.

Segundas neoplasias malignas

Al igual que otros análogos de nucleósidos, el tratamiento con cladribina se asocia con mielosupresión e inmunosupresión profunda y prolongada. El tratamiento con estos agentes está asociado con la aparición de segundas neoplasias malignas. Se espera que se produzcan malignidades secundarias en pacientes con leucemia de células **velludas**. Su frecuencia varía ampliamente, oscilando entre el 2% y el 21%. El riesgo máximo es de 2 años después del diagnóstico con una mediana entre 40 y 66 meses. Las frecuencias acumulativas de la segunda neoplasia son de 5%, 10 12% y 13 14% después de 5, 10 y 15 años respectivamente después del diagnóstico de leucemia de células **velludas**. Después de la cladribina, la incidencia de segundas neoplasias malignas varía de 0% a 9,5% después de un período medio de observación de 2,8 a 8,5 años. La frecuencia de la segunda neoplasia tras el tratamiento con LITAK fue del 3,4% en los 232 pacientes con leucemia de células **velludas** tratados, durante un período de 10 años. La incidencia más alta de la segunda neoplasia maligna con LITAK fue del 6,5% después de una mediana de seguimiento de 8,4 años. Por lo tanto, los pacientes tratados con cladribina deben ser monitoreados regularmente.

Toxicidad hematológica

Durante el primer mes después del tratamiento, la mielosupresión es más notable y se pueden requerir transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas. Los pacientes con síntomas de depresión de la médula ósea deben ser tratados con precaución, ya que se debe anticipar una mayor supresión de la función de la médula ósea. Los riesgos y beneficios terapéuticos deben evaluarse cuidadosamente en pacientes con infecciones activas o presuntas. El riesgo de mielotoxicidad grave e inmunosupresión de larga duración aumenta en pacientes con una infiltración de médula ósea relacionada con una enfermedad o con un tratamiento previo de mielosupresión. En estos casos es necesario reducir la dosis y realizar un seguimiento regular del paciente. La pancitopenia es normalmente reversible y la intensidad de la aplasia de la médula ósea depende de la dosis. Se espera una mayor incidencia de infecciones oportunistas durante y durante los 6 meses siguientes a la terapia con cladribina. La monitorización

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

cuidadosa y regular de los recuentos de sangre periférica es esencial durante el tratamiento con cladribina, y durante los 2 a 4 meses siguientes, para detectar posibles reacciones adversas y las consiguientes complicaciones (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hemólisis o hemorragias), y para estudiar la recuperación hematológica. La fiebre de origen desconocido se presenta con frecuencia en pacientes tratados por leucemia de células **velludas** y se manifiesta predominantemente durante las primeras 4 semanas de terapia. El origen de los eventos febriles debe ser investigado mediante pruebas de laboratorio y radiológicas apropiadas. Menos de un tercio de los eventos febriles están asociados con una infección documentada. En caso de fiebre relacionada con infecciones o agranulocitosis se indica tratamiento antibiótico.

Insuficiencia renal y hepática

No existen datos acerca del uso de LITAK en pacientes con insuficiencia renal **o** hepática. La experiencia clínica es muy limitada y no se ha determinado la seguridad de LITAK en estos pacientes (véanse las secciones 4.3 y 5.2).

Se requiere un tratamiento cuidadoso en el caso de pacientes con sospecha o conocida insuficiencia renal o hepática. En el caso de todos los pacientes tratados con LITAK se aconseja la evaluación periódica de la función renal y hepática, según resulte clínicamente indicado.

Adultos mayores

Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados mediante una evaluación individual y un control cuidadoso de los recuentos sanguíneos y de la función renal y hepática. El riesgo necesita evaluarse caso a caso (véase la sección 4.2).

Prevención del síndrome de lisis tumoral

En pacientes con una carga tumoral elevada, el tratamiento profiláctico con alopurinol para controlar los niveles séricos de ácido úrico, junto con una hidratación adecuada o aumentada, debe iniciarse 24 horas antes del inicio de la quimioterapia. Se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg de alopurinol durante 2 semanas. En caso de acumulación de ácido úrico sérico por sobre el rango normal, la dosis de alopurinol puede aumentarse a 300 mg/día.

Fertilidad

A los hombres que reciben tratamiento con cladribina se les debe aconsejar que no engendren un hijo hasta 6 meses después del tratamiento y que busquen asesoramiento sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con cladribina (ver secciones 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a un posible aumento de la toxicidad hematológica y de la inhibición de la médula ósea, el LITAK no debe utilizarse concomitantemente con otros medicamentos mielosupresores. No se ha observado una influencia del LITAK en la actividad de otros agentes antineoplásicos *in vitro* (por ejemplo, doxorrubicina, vincristina, citarabina, ciclofosfamida) ni tampoco *in vivo*. Sin embargo, un estudio *in vitro* reveló resistencia cruzada entre LITAK y la mostaza nitrogenada (clormetina); en el caso de la citarabina, un autor ha descrito una reacción cruzada *in vivo* sin pérdida de actividad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

Debido al metabolismo intracelular similar, puede ocurrir resistencia cruzada con otros análogos de nucleósidos, como la fludarabina o la 2' -desoxicoformicina. Por lo tanto, no se aconseja la administración simultánea de análogos de nucleósidos con LITAK.

Se ha demostrado que los corticoesteroides aumentan el riesgo de infecciones severas cuando se usan en combinación con LITAK y no debieran administrarse de manera concomitante con LITAK.

Dado que pueden esperarse interacciones con medicamentos que experimentan fosforilación intracelular, como los agentes antivirales, o con inhibidores de la captación de adenosina, no se recomienda su uso concomitante con LITAK.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Al ser un antimetabolito, LITAK puede causar graves defectos de nacimiento cuando se administra durante el embarazo. Estudios en animales y estudios *in vitro* con líneas celulares humanas demostraron la teratogenicidad y mutagenicidad de LITAK. Por lo tanto, LITAK está contraindicado en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LITAK y durante 6 meses después de la última dosis de LITAK. En caso de embarazo durante la terapia con LITAK, las mujeres deben ser informadas sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si LITAK se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con LITAK y durante 6 meses después de la última dosis de LITAK.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de LITAK sobre la fertilidad. Sin embargo, un estudio de toxicidad realizado con monos cynomolgus ha demostrado que LITAK suprime la maduración de células de rápida generación, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad humana. Dado que los agentes antineoplásicos como el LITAK interfieren con el ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, se pueden esperar efectos adversos sobre la gametogénesis humana.

A los hombres que reciben tratamiento con LITAK se les debe aconsejar que no engendren un hijo hasta 6 meses después del tratamiento y que busquen asesoramiento sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con LITAK.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

LITAK tiene gran influencia sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. En caso de que ocurran ciertas reacciones adversas con un impacto potencial en el rendimiento (por ejemplo, mareos, muy comunes, o somnolencia, que pueden ocurrir debido a la anemia, que es muy común), se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni usen máquinas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL**

4.8 Efectos no deseadosResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mucha frecuencia durante los tres ensayos clínicos más relevantes con cladribina en 279 pacientes tratados por diversas indicaciones y en 62 pacientes con leucemia de células **velludas** (HCL) fueron mielosupresión, especialmente neutropenia grave (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), trombocitopenia grave (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) y anemia grave (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), así como inmunosupresión-linfopenia grave (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infecciones (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) y fiebre (hasta 64%).

La fiebre con cultivo negativo después del tratamiento con cladribina ocurre en el 10-40% de los pacientes con leucemia de células **velludas** y rara vez se observa en pacientes con otros trastornos neoplásicos. Las erupciones cutáneas (2-31%) se describen principalmente en pacientes con otros medicamentos administrados concomitantemente que se sabe que causan erupciones (antibióticos y/o alopurinol). Se han reportado reacciones adversas gastrointestinales como náuseas (5-28%), vómitos (1-13%) y diarrea (3-12%), así como fatiga (2-48%), dolor de cabeza (1-23%) y disminución del apetito (1-22%) durante el tratamiento con cladribina. Es poco probable que la cladribina cause alopecia; se observó alopecia leve y transitoria durante unos días en 4/523 pacientes durante el tratamiento, pero no se pudo asociar claramente con la cladribina.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han reportado se enumeran en la tabla siguiente por categoría de frecuencia y clase de órgano y sistema. Las frecuencias están definidas de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); infrecuentes (raras) ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy infrecuentes (muy raras) ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede establecer a partir de los datos disponibles). Para la severidad (intensidad), por favor véase el texto a continuación de la tabla.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL**

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infecciones * (por ej., neumonía *, septicemia *)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes: Neoplasias malignas secundarias * Raras: Síndrome de lisis tumoral *
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy frecuentes: pancitopenia/mielosupresión *, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia Poco frecuentes: anemia hemolítica * Raras: hipereosinofilia Muy raras: amiloidosis
Trastornos del sistema inmunitario	Muy frecuentes: inmunosupresión * Raras: Enfermedad crónica de injerto contra huésped *
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes: disminución del apetito Poco frecuentes: caquexia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea, mareos Frecuentes: insomnio, ansiedad Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, letargia, polineuropatía, confusión, ataxia Raras: apoplejía, trastornos neurológicos del habla y deglución Muy raras: <u>depresión</u> , ataque epiléptico
Trastornos oculares	Poco frecuentes: conjuntivitis Muy raras: blefaritis
Trastornos cardíacos	Frecuentes: taquicardia, murmullos cardíacos, hipotensión, epistaxis, isquemia miocárdica * Raras: Insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: púrpura Frecuentes: petequias, hemorragias * Poco frecuentes: flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: sonidos anormales al respirar, sonidos anormales en el tórax, tos Frecuentes: disnea, infiltrados pulmonares intersticiales debidos en su mayoría a etiología infecciosa, mucositis Poco frecuentes: faringitis Muy raras: embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea Frecuentes: dolor gastrointestinal, flatulencia Raras: íleo
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: aumentos reversibles, en su mayoría leves, de la bilirrubina y transaminasas Raras: insuficiencia hepática Muy raras: colecistitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes: erupción, exantema localizado, diaforesis Frecuentes: prurito, dolor en la piel, eritema, urticaria Raras: <u>Síndrome</u> de Stevens-Johnson/ <u>Síndrome</u> de Lyell

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes: mialgia, artralgia , artritis, dolor óseo
Trastornos renales y urinarios	Raras: insuficiencia renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, fatiga, escalofríos, astenia Frecuentes: edema, malestar general, dolor

* véase la sección de descripción a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas no hematológicas

Las reacciones adversas no hematológicas son generalmente de severidad leve a moderada. Habitualmente no resulta necesario el tratamiento de las náuseas con antieméticos. Las reacciones adversas relacionadas con la piel y tejido subcutáneo son en su **mayoría** leves o moderadas y transitorias, y generalmente desaparecen dentro de un **intervalo** de ciclo de 30 días.

Recuentos sanguíneos

Dado que los pacientes con una leucemia activa de células **velludas** en su mayoría presentan recuentos sanguíneos bajos, especialmente recuentos bajos de neutrófilos, más del 90% de los casos presenta neutropenias severas transitorias ($< 1,0 \times 10^9/L$). El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos no mejora la recuperación de los recuentos de neutrófilos ni disminuye la incidencia de fiebre. Se observan trombocitopenias severas ($< 50 \times 10^9/L$) en cerca del 20% a 30% de todos los pacientes. Resulta esperable una linfocitopenia persistente por varios meses e inmunosupresión con aumento del riesgo de infecciones. La recuperación de linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos se produce dentro de 3 a 12 meses. Una recuperación completa de los linfocitos T cooperadores y linfocitos B se retrasa hasta por 2 años. La cladibrina induce una severa y prolongada reducción de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Hasta ahora no existe experiencia acerca de las posibles consecuencias a largo plazo de esta inmunosupresión.

Infecciones

En raras ocasiones se han reportado linfocitopenias severas por tiempo prolongado las que, sin embargo, no se pudieron relacionar con complicaciones infecciosas tardías. Complicaciones severas muy frecuentes, en algunos casos con un desenlace fatal, son las infecciones oportunistas (por ej. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, cándida, virus herpes, citomegalovirus y micobacterias atípicas). Un 40 por ciento de los pacientes tratados con LITAK a una dosis de 0,7 mg/kg de peso corporal por ciclo presentaron infecciones. Estas fueron, en promedio, más severas que las infecciones manifestadas en el 27% de todos los pacientes que recibieron una dosis reducida de 0,5 mg/kg de peso corporal por ciclo. Un 43% de los pacientes con leucemia de células **velludas** presenta complicaciones infecciosas al régimen estándar de dosis. Un tercio de estas infecciones se tiene que considerar como severas (por ej., septicemia, neumonía). Se han reportado al menos 10 casos con anemia hemolítica aguda autoinmunitaria. Todos los pacientes fueron tratados exitosamente con corticoesteroides.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

Reacciones adversas serias raras

Es rara la aparición de reacciones adversas serias tales como íleo, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca, apoplejía, trastornos neurológicos del habla y deglución, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, enfermedad injerto contra huésped relacionada con la transfusión, síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de Lyell (necrólisis tóxica epidérmica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (con erupción cutánea eritematosa, prurito y edema facial).

Resultado Fatal

La mayoría de las muertes relacionadas con el medicamento se deben a complicaciones infecciosas. Otros casos raros con resultados fatales, reportados en asociación con la quimioterapia LITAK, fueron una segunda neoplasia maligna, infartos cerebrovasculares y cardiovasculares, enfermedades del injerto contra el huésped causadas por transfusiones múltiples de sangre no irradiada, así como el síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, acidosis metabólica, e insuficiencia renal aguda.

Informe de reacciones adversas sospechosas

Es importante el informe de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa a través el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR Chile, enviando un correo electrónico a farmacovigilanciachile@gador.cl.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que se observan con frecuencia son náuseas, vómitos, diarrea, depresión severa de la médula ósea (incluyendo anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, así como toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia), síndrome de Guillain-Barré, y síndrome de Brown-Séquard. Se ha descrito neuro- y nefrotoxicidad aguda e irreversible en pacientes individuales tratados con una dosis que fue ≥ 4 veces mayor que el régimen recomendado para la leucemia de células **velludas**

No existe un antídoto específico. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación cuidadosa y el inicio de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, tratamiento antiinfeccioso, etc.) son el tratamiento indicado para la sobredosis de cladribina. Los pacientes que han recibido una sobredosis de cladribina deben monitorearse hematológicamente por al menos cuatro semanas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la purina, código ATC: L01BB04

La cladribina es un análogo del nucleósido purina que actúa como un antimetabolito. La única sustitución del hidrógeno por cloro en la posición 2 distingue a la cladribina de su contraparte natural,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

la 2'-desoxiadenosina, y hace que la molécula sea resistente a la deaminación por la adenosina deaminasa.

Mecanismo de acción

Cladribina es un fármaco que es absorbido rápidamente en las células después de la administración parenteral, y es fosforilado intracelularmente al nucleótido activo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) por la desoxicitidina cinasa (dCK). Se observa una acumulación de CdATP activo predominantemente en células con una alta actividad de dCK y una baja actividad de desoxinucleotidasa, particularmente en linfocitos y en otras células hematopoyéticas. La citotoxicidad de la cladribina depende de la dosis. Los tejidos no hematológicos parecen no verse afectados, lo que explica la baja incidencia de toxicidad no hematopoyética de la cladribina.

A diferencia de otros análogos de nucleósidos, la cladribina es tóxica en las células que proliferan rápidamente, así como en las células en reposo. No se pudo observar ningún efecto citotóxico de la cladribina en líneas celulares de tumores sólidos. El mecanismo de acción de la cladribina se atribuye a la incorporación de CdATP en las cadenas de ADN: la síntesis de nuevo ADN en las células en división se bloquea y el mecanismo de reparación del ADN se inhibe, lo que da lugar a una acumulación de rupturas de la cadena de ADN y a una disminución de la concentración de NAD (nicotinamida adenina-dinucleótido) y de la concentración de ATP, incluso en las células en reposo. Además, el CdATP inhibe la ribonucleótido reductasa, la enzima responsable de la conversión de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. La muerte celular ocurre por depleción de energía y apoptosis.

Eficacia clínica

En el ensayo clínico con LITAK por vía subcutánea se trataron 63 pacientes con leucemia de células **velludas** (33 pacientes recién diagnosticados y 30 pacientes con enfermedad recidivante o progresiva). La tasa de respuesta general fue del 97% con remisión prolongada, y el 73% de los pacientes permanecieron en remisión completa después de cuatro años de seguimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cladribina muestra una biodisponibilidad completa después de la administración parenteral; el área media bajo la curva concentración plasmática versus tiempo (AUC) es comparable después de una infusión intravenosa continua o intermitente de 2 horas y después de una inyección subcutánea.

Distribución

La concentración plasmática en el estado estacionario de cladribina es de aproximadamente 7 ng/ml y se alcanza entre 5 y 8 horas después del inicio de una infusión de 2 horas. Se mide una concentración plasmática máxima C_{max} de 48 ng/ml a un promedio de 112 minutos después de la infusión. Después de la inyección subcutánea en bolo de una dosis de 0,14 mg/kg de cladribina, se alcanza un C_{max} de 91 ng/ml en promedio sólo después de 20 minutos. En otro estudio que utilizó una dosis de 0,10 mg/kg/día, la concentración plasmática máxima C_{max} después de la infusión intravenosa continua fue de 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 horas) en comparación con 51 ng/ml después de la inyección subcutánea en bolo (t_{max} : 25 minutos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL**

La concentración intracelular de cladribina excede su concentración plasmática en 128 a 375 veces.

El volumen medio de distribución de la cladribina es de 9,2 L/kg. La unión de la cladribina a proteínas plasmáticas es del 25% en promedio, con una amplia variación interindividual (5-50%).

Biotransformación

La prodroga cladribina es metabolizada intracelularmente, predominantemente por la deoxicitidina cinasa, a 2-clorodesoxiadenosina-5'-monofosfato, es decir, fosforilada al difosfato por la nucleósido monofosfato cinasa y al metabolito activo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) por la nucleósido difosfato cinasa.

Eliminación

Los estudios farmacocinéticos en humanos mostraron que la curva de concentración plasmática de la cladribina se ajusta a un modelo de 2 o 3 compartimentos con una vida media α y β de 35 minutos y 6,7 horas, respectivamente. La vida media terminal es de 7 a 10 horas después de la administración intravenosa continua (0,1 mg/kg por día durante 7 días) y 19,5 horas después de la infusión intravenosa intermitente (0,14 mg/kg por día durante 2 h/día durante 5 días consecutivos). La disminución biexponencial de la concentración sérica de cladribina después de la inyección subcutánea en bolo es comparable a los parámetros de eliminación después de 2 horas de infusión intravenosa con una vida media inicial y terminal de aproximadamente 2 horas y 11 horas, respectivamente. El tiempo de retención intracelular de los nucleósidos de cladribina in vivo se prolonga claramente en comparación con el tiempo de retención en el plasma: se midieron vidas medias $t_{1/2}$ de inicialmente 15 horas y posteriormente más de 30 horas en células leucémicas.

La cladribina se elimina principalmente por medio de los riñones. La excreción renal de cladribina no metabolizada se produce en 24 horas y representa el 15% y el 18% de la dosis después de 2 horas de administración intravenosa y subcutánea, respectivamente. Se desconoce el destino del resto de la dosis. La depuración plasmática media es de 794 ml/min después de la infusión intravenosa y de 814 ml/min después de la inyección subcutánea en bolo a una dosis de 0,10 mg/kg de peso corporal/día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No existen estudios disponibles donde se use cladribina en pacientes con insuficiencia renal o hepática (véase también la sección 4.2 y sección 4.4). La experiencia clínica es muy limitada y la seguridad de LITAK en estos pacientes no está bien establecida. LITAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave o con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.3).

Uso pediátrico

No se ha investigado la utilización de LITAK en niños (ver sección 4.2).

Adultos mayores

La experiencia con pacientes mayores de 65 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados mediante una evaluación individual y un control cuidadoso de los recuentos sanguíneos y de la función renal y hepática.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL**

5.3 Datos preclínicos de seguridad

La cladribina es moderadamente tóxica para los ratones, con una LD₅₀ de 150 mg/kg mediante administración intraperitoneal.

En estudios de infusión intravenosa continua durante 7 a 14 días en monos cynomolgus, los órganos blancos fueron el sistema inmunitario ($\geq 0,3$ mg/kg/día), médula ósea, piel, membranas mucosas, sistema nervioso y testículos ($\geq 0,6$ mg/kg/día) y riñones (≥ 1 mg/kg/día). A menos que fueran fatales, las indicaciones eran que la mayoría o todos estos efectos serían reversibles lentamente al cesar la exposición.

La cladribina es teratogénica en ratones (a dosis de 1,5-3,0 mg/kg/día, administrada en los días de gestación 6-15). Los efectos sobre la osificación del esternón se observaron a 1,5 y 3,0 mg/kg/día. Con una dosis de 3,0 mg/kg/día se observó un aumento de las resorciones, una reducción del tamaño de la camada viva, una reducción del peso del feto y un aumento de las malformaciones fetales de la cabeza, el tronco y los apéndices. En conejos, la cladribina es teratogénica en dosis de 3,0 mg/kg/día (administrada durante los días 7-19 de gestación). A esta dosis se observaron alteraciones severas de las extremidades, así como también una disminución importante en la media del peso fetal. Con 1,0 mg/kg/día se observó una reducción de la osificación.

Carcinogénesis/mutagénesis

No se han realizado en animales estudios por tiempo prolongado para evaluar el potencial carcinogénico de la cladribina. Sobre la base de los datos disponibles, no puede hacerse una evaluación respecto del riesgo carcinogénico de la cladribina para los humanos.

La cladribina es un medicamento citotóxico, que resulta mutagénico para las células de mamífero cultivadas. La cladribina se incorpora a las cadenas del ADN e inhibe la síntesis y reparación del ADN. La exposición a la cladribina induce la fragmentación del ADN y la muerte celular en varias células y líneas celulares normales y leucémicas a concentraciones de 5 nM a 20 μ M.

Fertilidad

No se han estudiado en animales los efectos de la cladribina sobre la fertilidad. Sin embargo, un estudio de toxicidad realizado con monos cynomolgus ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de células de rápida generación, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad humana. Puede esperarse que los agentes antineoplásicos, como la cladribina, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas, tengan efectos adversos en la gametogénesis humana (véanse las secciones 4.4 y 4.6).

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**6.1 Listado de excipientes**

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para inyectables

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL**

6.2 Incompatibilidades

LITAK no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Vida útil

4 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debiera usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento del producto son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene en el refrigerador (2°C-8°C).

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla, rotulado, de vidrio tipo I, incoloro, transparente, con tapón de goma bromobutilo y precinto flip-off de color rojo.

Los paquetes contienen 1 o 5 viales, cada uno con 5 ml de solución.

Es posible que no todos los tamaños de envase se encuentren comercializados.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación

Deben utilizarse procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de los medicamentos antineoplásicos.

Todo medicamento sin utilizar o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con las exigencias locales.

Los medicamentos citotóxicos debieran manipularse con precaución. Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con el producto.

Se recomienda el uso de guantes desechables y prendas de protección al manipular y administrar el LITAK. Si LITAK entra en contacto con la piel o las membranas mucosas enjuague el área inmediatamente con abundante agua.

Se debe inspeccionar visualmente todo producto farmacéutico parenteral en busca de material particulado y coloración antes de la administración.

Los viales se entienden que son para uso único.

REF. RF1166897/19

REG. I.S.P. N° F-25229/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LITAK SOLUCION INYECTABLE 10 mg/5mL

Fabricado por Haup Pharma Wolfratstraussen GmbH, Alemania para Lipomed AG. Fabrikmattenweg 4, 4144 Arlesheim, Suiza.

Importado por Gador Ltda bajo licencia de Lipomed AG.

Fecha aprobacion texto {DD mes AAAA}