"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 3638

BUENOS AIRES, 22 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005371-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LEUSTAT / CLADRIBINE, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA EXCLUSIVAMENTE 1 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 43.189.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

MSA

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

DISPOSICIÓN Nº 3638

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 17 a 58, desglosando de fojas 17 a 30, para la Especialidad Medicinal denominada LEUSTAT / CLADRIBINE, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA EXCLUSIVAMENTE 1 mg/ml, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.189 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-005371-12-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 3638

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

3638 3638

A.N.M.A.T. FOLIO 17 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

LEUSTAT®
CLADRIBINE

Inyectable para Infusión Intravenosa Exclusivamente

Venta bajo receta archivada | Industria Norteamericana

FORMULA:
Cada ml de LEUSTAT® contiene: 1 mg de cladribine como compuesto activo y 9 mg de cloruro de sodio como compuesto inactivo. Agua para inyectables: c.s.p.

PROPIEDADES:
LEUSTAT® (cladribine) inyectable es un antineoplásico sintético para infusión intravenosa contínua. El nombre químico de cladribine es 2-cloro-6-amino-9-(2-deoxi-b-D-adenosin) o 2-CDA.

Farmacodinamia:
RESISTENCIA CELULAR Y SENSIBILIDAD
La toxicidad selectiva de cladribine (2-CdA) hacia ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos normales y malignos se basa en las acciones relativas de la deoxicitidina kinasa y deoxinucleotidasa. Cladribine cruza pasivamente la membrana celular. En células con un alto índice de deoxicitidina kinasa a deoxinucleotidasa, un nucleósido purínico análogo, es fosforilado por la deoxicitidina kinasa a 2-cloro-2'-deoxi-B-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Puesto que 2-CDA es resistente a la deaminación por la adenosina deaminasa y como existe poca deoxinucleótido deaminasa en linfocitos y monocitos, 2-CdAMP se acumula intracelularmente y se convierte subsiguientemente en el deoxinucleótido trifosfato activo, 2-cloro-2'-deoxi-B-D-adenosin trifosfato (2-CdATP). Se postula que células con actividad alta de la deoxicitidina kinasa y baja de la deoxinucleotidasa será destruída selectivamente por cladribine a medida que los deoxinucleótidos tóxicos se acumulan intracelularmente.
Células conteniendo altas concentraciones de deoxinucleótidos 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 dando por resultado depleción de ADN y ATP y produciendo alteración en el metabolismo celular. Existe evidencia también, que 2-CdATP se incorpora al ADN dividiendo las células, dando por resultado la alteración de la síntesis de ADN. Por lo tanto, LEUSTAT® 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.
Farmacocinética: En una investigación clínica, se trataron 17 pacientes con Leucemia de Células Vellosas y función renal normal durante 7 días con el régimen de tratamiento recomendado para

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 1141

MGA

A.N.M.A.T. FOLIO 16 MESA DE ENTRADAS

LEUSTAT® (0.09 mg/kg/día) administrado por infusión intravenosa continua. Las concentraciones plasmáticas estables se estimaron en 5.7 ng/ml con un aclaramiento sistémico estimado de 663.5 ml/h/kg cuando LEUSTAT® se administraba por infusión continua por más de 7 días.
Las concentraciones plasmáticas declinan multiexponencialmente después de infusiones intravenosas, con vidas medias terminales que oscilan entre 3 y 22 horas. En general, el volumen aparente de distribución de cladribine es muy grande (promedio: aproximadamente 9 L/Kg), lo que indica una extensa distribución del cladribine en los tejidos celulares
No se dispone de mucha información sobre el metabolismo o vía de excreción de LEUSTAT® en el hombre. Un promedio del 18% de la dosis administrada se excretó en orina de pacientes con tumores sólidos que recibieron infusión intravenosa contínua durante 5 días de 3.5 - 8.1 mg/m^2/día de LEUSTAT®. Los efectos del daño renal o hepático en la eliminación de cladribine no ha sido investigada en humanos.
Cladribine penetra el fluído cerebroespinal. Un informe indica que las concentraciones son de aproximadamente el 25% en plasma.
Aproximadamente el 20% de LEUSTAT® se une a proteínas plasmáticas.

INDICACIONES:
LEUSTAT® se recomienda en el tratamiento de pacientes con Leucemia de Células Vellosas.
Asimismo, se recomienda en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática Crónica que no hayan respondido al tratamiento o cuya enfermedad haya progresado durante o después del tratamiento con por lo menos un régimen conteniendo un agente alquilante.

POSOLOGIA:
Leucemia de Células Vellosas: La dosis y el esquema posológico de LEUSTAT® recomendado para Leucemia de Células Vellosas es de un solo curso de tratamiento administrado en infusión continua durante 7 días consecutivos a una dosis de 0.09 mg/kg/día (3.6 mg/m^2/día). No se aconseja apartarse de este esquema posológico.
Si el paciente con Leucemia de Células Vellosas no responde al primer curso de LEUSTAT®, es factible que tampoco lo haga con cursos posteriores. Sin embargo, la experiencia, aunque limitada indica que cursos adicionales de tratamiento pueden ser beneficiosos en pacientes que recaen después de una respuesta inicial de LEUSTAT®
Leucemia Linfática Crónica: La dosis y esquema posológico recomendado consiste en la infusión continua de LEUSTAT® 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/m^2/día). En pacientes que respondan al tratamiento se recomienda la administración de hasta un máximo de 6 ciclos mensuales de LEUSTAT®, y pacientes que no respondan al tratamiento no deben recibir más de 2 ciclos de tratamiento.

MODO DE ADMINISTRACION:
LEUSTAT® es un potente agente antineoplásico que potencialmente puede producir significativos efectos colaterales tóxicos. Debería administrarse sólo bajo supervisión de un médico experimentado en el manejo de quimioterapia antineoplásica.

Andrea Violante
Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

MGA

A.N.M.A.T. FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

LEUSTAT® debe diluírse con el diluyente indicado antes de su administración. Como el producto no contiene ningún conservante anti-infeccioso o bacteriostático, se deben tomar medidas preventivas en cuanto al empleo de una técnica aséptica y al medio adecuado en la preparación de la solución de LEUSTAT® para inyectar.

Si la medicación se administra accidentalmente por vía extravenosa, 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.

Los productos conteniendo drogas para aplicación por vía parenteral deberían inspeccionarse visualmente antes de su administración por posible presencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el recipiente así lo permitan. Puede producirse una precipitación durante la exposición de LEUSTAT® a bajas temperaturas; puede resolubilizarse dejando la solución a temperatura ambiente y agitándola vigorosamente. **NO CALIENTE LA SOLUCION NI LA COLOQUE EN HORNO A MICROONDAS.**

Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Una vez diluídas las soluciones de LEUSTAT® deberían administrarse rápidamente o conservarse en la heladera (2° a 8°C) por no más de 8 horas antes de iniciar la administración. Los frascos de LEUSTAT® son para ser utilizados una sola vez. Cualquier porción no utilizada deberá ser desechada debidamente.

Los posibles riesgos asociados con agentes citotóxicos son bien conocidos y se deberían tomar las adecuadas medidas preventivas en el manejo, preparación y administración de LEUSTAT®. Se recomienda el uso de guantes descartables y de vestimenta protectora. Si LEUSTAT® toca la piel o membranas mucosas, se debe lavar inmediatamente la superficie involucrada con gran cantidad de agua.

Leucemia de Células Vellosas:
Para preparar una dosis única para 24 horas: La inyección de LEUSTAT debe ser pasada a través de un filtro hidrofílico de jeringa desechable estéril de 0.22μm antes de cada infusión diaria. Agregue la dosis calculada (0.09 mg/kg ó 0.09 ml/kg) de LEUSTAT® por medio del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 a 500 ml de cloruro de sodio al 0.9%. Haga 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 porque aumenta la degradación de cladribine.
La mezcla de LEUSTAT® es química y físicamente estable por lo menos por 24 horas a temperatura ambiente y bajo luz fluorescente normal en envases de infusión de PVC.

Para preparar una infusión para 7 días: La solución para infusión durante 7 días sólo debería prepararse con cloruro de sodio al 0,9% con un bacteriostático (alcohol bencílico preservado al 0.9%). De modo de minimizar el riesgo de contaminación microbiológica, tanto LEUSTAT® como el diluyente deberían pasarse a través de un filtro descartable para jeringas, hidrofílico y estéril de 0.22m a medida que cada solución se introduce en la bolsa para infusión. Primero se debe agregar

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

3638

a la bolsa para infusión la dosis calculada de LEUSTAT® (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 al 0.9% con un bacteriostático (alcohol bencílico preservado al 0.9%) para llegar a un volumen total de 100 ml de solución. Después de completar la preparación de la solución, cerrar la bolsa, desconectar y desechar el filtro. En caso de ser necesario, aspirar asépticamente las burbujas de aire de la bolsa, empleando una jeringa y un segundo filtro estéril y seco. Volver a cerrar la bolsa y desechar la jeringa y el filtro. Infundir continuamente durante 7 días. Las soluciones preparadas con inyección bacteriostática de cloruro de sodio para pacientes con peso superior a los 85 Kg pueden tener reducida su efectividad antiséptica debido a la mayor dilución del alcohol bencílico. Las mezclas para 7 días de infusión han demostrado ser aceptables en cuanto a estabilidad química y física por lo menos durante 7 días mantenidas/conservadas en SIMS DELTEC MEDICATION CASSETTES®.

Leucemia Linfática Crónica:
***Para preparar una infusión* de 2 hs:** La inyección LEUSTAT debe ser pasada a través de un filtro hidrofílico de jeringa estéril de 0.22μm antes de cada infusión diaria. Agregue a la dosis calculada (0.12 mg/kg o 4.8 mg/m^2) de LEUSTAT® a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 a 500 ml de cloruro de sodio al 0.9%. Haga la infusión en forma continua durante 2 horas. Repita diariamente por un total de 5 días consecutivos. No se recomienda el empleo de dextrosa al 5% como diluyente porque aumenta la degradación de cladribine.

EFECTOS COLATERALES:

Datos obtenidos en estudios clínicos realizados:
Leucemia de Células Vellosas: Las reacciones adversas a la droga informadas por ≥ 1% de los pacientes con Leucemia de Celulas Vellosas tratados con LEUSTAT® observadas en la base de datos clínicos de Leucemia de Celulas Vellosas (estudios K90-091y L91-048, n=576) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.	
Reacciones Adversas a la Droga en ≥ 1% de los Pacientes Tratados con LEUSTAT® en Ensayos Clínicos de Leucemia de Celulas Vellosas	
Sistema Orgánico Término Preferido	**LEUSTAT® (n=576)** **%**
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también supresión de Médula Ósea)	
Anemia	1
Neutropenia febril	8
Trastornos Psiquiátricos	
Ansiedad	1
Insomnio	3
Trastornos del Sistema Nervioso	
Mareo	6
Dolor de cabeza	14
Trastornos Cardiácos	
Taquicardia	2
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
Sonidos respiratorios anormales	4

Andrea Violante
Asesora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

Tos	7
Disnea*	5
Rales	1
Trastornos Gastrointestinales	
Dolor Abdominal**	4
Constipación	4
Diarrea	7
Flatulencia	1
Náuseas	22
Vómitos	9
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Equimosis	2
Hiperhidrosis	3
Petequia	2
Prurito	2
Rash***	16
Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos	
Artralgia	3
Mialgia	6
Dolor****	6
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración (ver también fiebre/infección)	
Reacción en el Lugar de la Administración *****	11
Astenia	6
Escalofríos	2
Disminución del apetito	8
Fatiga	31
Malestar	5
Debilidad muscular	1
Edema periférico	2
Pirexia	33
Complicaciones por Lesiones, Intoxicación y de Procedimiento	
Contusión	1

* Disnea incluye disnea, disnea por esfuerzo y sibilancia

** Dolor abdominal incluye, malestar abdominal, y dolor abdominal (superior e inferior)

*** Rash incluye eritema, , rash (macular, máculopapular, papular, prurítico, pustular y eritematoso)

**** Dolor incluye dolor, y dolor de espaldas, dolor de pecho, artralgia, dolor óseo, dolor muscular y dolor en las extremidades

***** Reacciones en el lugar de la administración incluye reacción en el lugar de la administración, en el lugar del catéter (celulitis, eritema, hemorragia y dolor) y reacción en el lugar de la infusión (eritema, edema y dolor)

Los datos en cuanto a seguridad se basan en un subgrupo de 124 pacientes con Leucemia de Células Vellosas (estudios K90-091). Durante el primer mes, se presentó neutropenia severa en el 70% de los pacientes, fiebre en el 72%, e infección en el 31%. Otros efectos colaterales reportados frecuentemente durante los primeros 14 días después de iniciado el tratamiento incluyeron: cansancio (49%), náuseas (29%), rash (31%), cefaleas (23%) y disminución del apetito (23%). La mayoría de los efectos colaterales no hematológicos fueron de severidad leve a moderada. Durante los primeros 14 días, los efectos adversos más frecuentes reportados por más del 5% - pero menos del 20% - de los pacientes fueron:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

Generales: escalofríos (13%), astenia (11%), transpiración profusa (11%), malestar (8%), dolor del tronco (7%).
Sistema Gastrointestinal: vómitos (14%), diarrea (12%), constipación (14%), dolor abdominal (8%), flatulencias (7%).
La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves y no se acompañaron de vómitos, tampoco requirieron tratamiento con antieméticos. En pacientes que requieren antihemeticos, las nauseas fueron fácilmente controladas, mayormente con clorpromazina.

Síntomas Sanguíneos/Linfáticos: púrpura (12%), petequias (9%).

Sistema Nervioso: mareos (13%), insomnio (8%), ansiedad (7%).

Aparato Cardiovascular: edema (8%), taquicardia (8%), soplo cardíaco (7%).

Aparato Respiratorio: ruidos respiratorios anormales (14%), tos (12%), auscultación torácica anormal (12%), respiración entrecortada (7%).

Piel y Tejido Subcutáneo: reacciones en el sitio de inyección (15%), prurito (9%), dolor (9%), eritema (9%).
Las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa incluyen: reacciones en el sitio de inyección (9%) (ej.: enrojecimiento, inflamación, dolor), trombosis (2%), flebitis (2%) y rotura del catéter (1%). Estas parecen estar relacionadas con el procedimiento de infusión y/o con el catéter, más que con la medicación o el vehículo.

Aparato Musculoesquelético: mialgias (8%).
Desde el día 15 hasta la última visita de seguimiento, las únicas reacciones reportadas por más del 5% de los pacientes fueron: cansancio (14%), rash (10%), cefaleas (7%), edema (7%), malestar (6%), náuseas (7%), artralgia (7%), transpiración profusa (6%).

Leucemia linfática crónica: Las reacciones adversas informadas por ≥ 1% de pacientes con Leucemia Linfoblástica Crónica tratados con LEUSTAT® observadas en el conjunto de datos clínicos de Leucemia Linfoblástica Crónica (estudios L91-999 y L091-048, n=266) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.	
Reacciones Adversas a la Droga en ≥ 1% de Pacientes Tratados Con LEUSTAT® en Ensayos Clínicos de Leucemia Linfoblástica Crónica	
Sistema orgánico Término Preferido	**LEUSTAT® (n=266)** **%**
Infecciones e Infestaciones	
Bacteriemia	2
Celulitis	2
Infección localizada	1
Neumonía	7
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también supresión de médula Osea)	
Anemia	1

MSA

Andrea V...
Co-Directora Técnica
Apoderad...
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

Trombocitopenia (con hemorragia o petaquia)	6
Trastornos del Sistema Nervioso	
Dolor de Cabeza	11
Trastornos vasculares	
Flebitis	5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
Sonidos Respiratorios Anormales	4
Tos	8
Disnea*	8
Rales	1
Trastornos Gastrointestinales	
Diarrea	5
Náuseas	9
Vómitos	3
Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo	
Hiperhidrosis	6
Púrpura	1
Rash**	7
Trastornos Mucoloesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos	
Dolor***	6
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración (ver también fiebre/infección)	
Reacción en el lugar de la Administración****	21
Astenia	5
Crepitaciones	1
Fatiga	22
Edema localizado	1
Debilidad muscular	1
Edema periférico	6
Edema	3
Pirexia	28

* Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo

** Rash incluye rash (máculopapular, prurítico, pustular) y eritema

*** Dolor incluye dolor, artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades

**** Reacción en el lugar de la administración incluye reacción en el lugar de la administración, en el lugar del catéter (eritema e infección) y en el lugar de la infusión (celulitis, eritema. irritación, edema, dolor, infección y flebitis)

Supresión de Médula Ósea:

Leucemia de Células Vellosas *(datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en estudios K90-091)*: La supresión de la médula ósea se obsevó durante el primer mes después de iniciado el tratamiento con LEUSTAT®. Se observó neutropenia (ANC < 500 x 10^6/L) en 69% de los pacientes; anemia severa (hemoglobina < 8.5 g/dL) en 41% de los pacientes y trombocitopenia (plaquetas < 20 x 10^9/L) en 15% de los pacientes.

El tratamiento con cladribine está asociado con depresión prolongada del recuento de linfocitos CD4 y supresión transitoria del recuento de linfocitos CD8. La significancia clínica de la linfopenia prolongada de CD4 no ha sido aclarada.

Se observó hipocelularidad prolongada en médula ósea en <35% de los pacientes estudiados.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

Leucemia Linfática Crónica_(datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en estudios L91-999): Pacientes con leucemia linfática crónica tratados con LEUSTAT® estuvieron con una mielosupresión más severa antes del tratamiento en comparación con los pacientes con Leucemia de Células Vellosas; se observó aumento de la mielosupresión durante los ciclos 1 y 2 del tratamiento, alcanzando su mínimo valor durante el ciclo 2. El porcentaje de pacientes con una concentración de hemoglobina menor a 8.5 g/dl fue de 16.9% al inicio del tratamiento; 37.9% durante el ciclo 1 y 46% en el ciclo 2. El porcentaje de pacientes con recuento plaquetario menor a 20 x 10(9)/L fue del 4.0% al inicio del tratamiento; 20.2% durante el ciclo 1 y 22.5% durante el ciclo 2. El recuento absoluto de neutrófilos fue inferior a 500 x 10 (6)/L en el 18.5% d 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 tratamiento. Aquellas anomalías marcadas observadas en la bioquímica sanguínea durante el estudio eran pre-existentes, o eran aisladas y se resolvieron o se asociaron con muerte debido a la enfermedad subyacente.

Fiebre/Infección:
Leucemia de Células Vellosas: En los estudios se observó fiebre como efecto colateral frecuente durante el primer mes. El 31% de los pacientes tuvo una infección comprobada: 13.7% de etiología bacteriana, 6.5% viral y 6.5% micótica. 70% de estos pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos.
Se reportaron infecciones severas, incluso fatales (septicemia, neumonía) en el 7% de los pacientes.

Leucemia Linfática Crónica: Durante el ciclo 1, 23.6% de los pacientes experimentó fiebre y 32.5% presentó por lo menos una infección comprobada. 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 dermatológicas (5.7%). En los ciclos 2 a 9, 71.3% de los pacientes tuvieron al menos una infección. Las infecciones reportadas en 10% o más de los pacientes fueron: neumonía (28.7%); infección bacteriana (21.8%); infección dermatológica viral (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%). En conjunto, 72.4% de los pacientes tuvo por lo menos una infección durante el tratamiento con LEUSTAT®, de los cuales el 32.6% recibió terapia inmunosupresora concomitante (prednisona).

Datos obtenidos a partir del uso masivo: Los siguientes efectos adversos han sido reportados a partir de la disponibilidad comercial de la droga, (Las frecuencias presentadas entre paréntesis se obtienen de los datos del ensayo clínco), y por pacientes que han recibido varios cursos de LEUSTAT®.
Efectos hematológicos y del sistema linfático: supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada (poco común), incluyendo algunos reportes de anemia aplástica (poco común); anemia hemolítica (incluyendo anemia hemolítica autoinmune) (común), reportada en pacientes con enfermedades malignas linfoides y ocurrencia en las primeras semanas después del tratamiento;

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A. N. M. A. T. FOLIO 35 MESA DE ENTRADAS

hipereosinofilia (poco común). Han sido reportados casos raros de síndrome mielodisplásico (poco común).

Efectos del Sistema Inmune: Hipersensitibilidad (común).

Efectos del metabolismo y nutrición: Síndrome de lisis tumoral (poco común).

Efectos Psquiátricos: Confusión (incluyendo desorientación) (común).

Efectos hepáticos: generalmente leves y reversibles incrementos de bilirrubina (poco común) y transaminasas (poco común).

Trastornos del Sistema Nervioso: Depresión del nivel de conciencia (poco común), toxicidad neurológica (poco común) (incluyendo neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora(parálisis), polineuropatía, paraparesia); sin embargo, raramente se reportó toxicidad neurológica severa después del tratamiento con regímenes de dosis regulares de cladribine.

Efectos Oculares: Conjuntivitis (común).

Sistema Respiratorio: *trastornos torácicos y del mediastino*; infiltrados intersticiales pulmonares (común) (incluyendo infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar); en la mayoría de los casos se identificó una etiología infecciosa.

Piel y Tejido Subcutáneo: Urticaria (común), síndrome Stevens-Johnson (poco común).

Efectos renales y urinarios: Falla renal (común) (incluyendo falla renal aguda, deterioro renal).

Infecciones e infestaciones: Shock Séptico (común). Han ocurrido infecciones oportunistas (poco comunes) en la fase aguda del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES:
Se contraindica el uso de LEUSTAT® en aquellos pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
LEUSTAT® es un potente agente antineoplásico con efectos colaterales potencialmente toxicos. Debería administrarse sólo bajo supervisión de un médico experimentado en el manejo de quimioterapia antineoplásica.
Leucemia Linfática Crónica: La evidencia recogida en estudios realizados sugiere que si la enfermedad de un paciente progresó durante el tratamiento con fludaribine, es ~~pocoe~~ poco probable que responda al tratamiento con LEUSTAT®. Por lo tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes.

Andrea Violante
Coordinadora Técnica

Se informaron infecciones serias (por ejemplo, infección respiratoria, neumonía e infecciones dérmicas virales), incluyendo infecciones fatales (por ejemplo, sepsis). (Ver: Efectos Colaterales).

Los pacientes con infecciones activas deben ser tratados por la infección antes de recibir tratamiento con LEUSTAT®.

Los pacientes con prueba de Coombs positiva o que la hayan positivizado, deben ser cuidadosamente monitoreados por el potencial riesgo de hemólisis.
En pacientes que presenten recuento leucocitario inicial alto debe considerarse la administración de alopurinol, así como una adecuada hidratación para disminuir el potencial riesgo de síndrome de lisis tumoral de la terapia.
Deberá controlarse adecuadamente la aparición de infecciones. Aquellos pacientes que presenten infecciones hepáticas deberán ser tratados con aciclovir.

Supresión de la Médula Osea: La supresión de la función de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, debería ser prevista en pacientes tratados con LEUSTAT®. Usualmente esto es reversible y dosis dependiente. Los efectos mielosupresores de LEUSTAT® 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 LEUSTAT®. Se recomienda proceder cuidadosamente con los pacientes con severo deterioro de la médula ósea de cualquier etiología en función de la posibilidad de una posterior supresión de la misma.
Debido a la inmunosupresión prolongada asociada con el uso de análogos nucleósidos como LEUSTAT®, las neoplasias secundarias son un riesgo potencial. Las neoplasias hematológicas primarias son también un factor de riesgo para las neoplasias secundarias.

Leucemia de Células Vellosas: Las primeras 2 semanas después del inicio del tratamiento, el recuento plaquetario, el recuento absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyen primero y aumentan luego, normalizándose el día 15, semana 5 y semana 8 respectivamente. Los efectos mielosupresores de LEUSTAT® fueron más notorios durante el primer mes del tratamiento. Se recomienda un cuidadoso control hematológico durante el tratamiento con LEUSTAT®.

Neurotoxicidad: Se reportó toxicidad neurológica severa (incluyendo paraparesia y cuadraparesia irreversibles) en pacientes que recibieron LEUSTAT® por infusión contínua a altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para Leucemia de Células Vellosas). La toxicidad neurológica reportó ser dosis-dependiente; sin embargo raramente se reportó toxicidad neurológica severa con la dosis recomendada. El médico deberá considerar la conveniencia de retrasar o interrumpir el tratamiento con LEUSTAT® si ocurriera neurotoxicidad.

Fiebre/Infección:
Leucemia de Células Vellosas *(datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en estudios K90-091):* En los estudios clínicos, la fiebre se asoció con el uso de LEUSTAT® en

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.

***Leucemia Linfática Crónica** (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en estudios L91-999):* Se ha reportado fiebre en un 22-24% de los pacientes con leucemia linfática crónica durante el ciclo 1 del tratamiento con LEUSTAT® y en menos del 3% de los pacientes durante los ciclos siguientes. 40 de los 123 pacientes (32.5%) reportaron por lo menos una infección durante el ciclo1. Las infecciones que se produjeron en un 5% o más de los pacientes fueron: infección/inflamación respiratoria (8.9%); neumonía (7.3%); infección bacteriana (5.7%) e infección viral 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 deberían estar cuidadosamente controlados durante el primer mes de tratamiento y se debería iniciar tratamiento empírico con antibióticos de acuerdo a como se indique clínicamente. Dados los conocidos efectos mielosupresores de LEUSTAT®, el médico debería evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar esta droga a pacientes con infección activa. Puesto que la fiebre se acompaña de una importante pérdida de líquidos, los pacientes deben ser mantenidos bien hidratados.

Raros casos de sindrome de lisis tumoral fueron reportados en pacientes tratados con cladribine con otras enfermedades sanguíneas malignas con alta carga tumoral.

Efectos sobre la función renal y hepática: Se ha descripto el desarrollo de insuficiencia renal aguda en algunos pacientes que recibieron altas dosis de LEUSTAT® . Dado que existen datos inadecuados en cuanto a dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda precaución cuando se administra LEUSTAT® a estos pacientes. Como con otros quimioterápicos, se recomienda el control de la función renal y hepática, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática subyacente. El médico deberá evaluar la conveniencia de retrasar o interrumpir la terapia con LEUSTAT® si ocurriera toxicidad renal. (ver Efectos Colaterales y Sobredosis).

Análisis de Laboratorio: Durante y después del tratamiento, los pacientes deberían ser controlados en cuanto a parámetros hematológicos en forma regular para determinar el grado de supresión hematopoyética.

Carcinogénesis/Mutagénesis: No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad en animales con cladribine. Sin embargo, debe considerarse su potencial carcinogénico basado en la verificación de su genotoxicidad. Cladribine indujo efectos cromosomáticos tanto en un ensayo en vivo realizado a nivel micro nuclear en médula ósea en ratones como en un estudio in vitro usando células CHO-WBL.

Deterioro de la Fertilidad: Cuando se administró cladribine por vía intravenosa a monos Cynomolgus, cladribine demostró producir supresión de células de rápida generación, incluyendo

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

células de testículo. Los efectos sobre fertilidad humana no se conocen. (Ver uso en Mujeres Embarazadas).

Uso en Pediatría: Aún no se ha establecido la seguridad y efectividad de LEUSTAT® en niños.

Uso en Mujeres Embarazadas: LEUSTAT® no debe ser administrado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LEUSTAT® y durante 6 meses después de la última dosis de LEUSTAT®. Si se usa LEUSTAT® durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con esta droga, se le debería advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto.
LEUSTAT® es teratogénico en ratones y conejos.
Las mujeres en edad fértil deberían ser avisadas de no quedar embarazadas.

Efectos en Mujeres en Período de Lactancia: No se sabe si esta droga se excreta por leche materna. No se debe amamantar durante el tratamiento con LEUSTAT® inyección. LEUSTAT® no debe ser administrado a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad: Se debe aconsejar a los hombres tratados con LEUSTAT® Inyección para no engendrar un hijo hasta 6 meses después de la última dosis de LEUSTAT®. (Ver Precauciones y Advertencias).

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias: Se requerirá especial precaución cuando pacientes en tratamiento con LEUSTAT® desarrollen actividades que requieran un sustancial bienestar físico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:
Se debería tener cuidado si se administra LEUSTAT® después de o conjuntamente con otras drogas que se sepa produzcan mielosupresión. Debe tenerse precaución en la administración de otra terapia inmunosupresora o mielosupresora después de la administración de LEUSTAT®.
Debido al alto riesgo de infección en el marco de la inmunosupresión con quimioterapia que incluye LEUSTAT®, no se recomienda la administración de vacunas a virus vivos atenuados a pacientes que reciben LEUSTAT® Inyección.

INCOMPATIBILIDADES:
Dado que se dispone de pocos datos en cuanto a compatibilidad, se aconseja respetar los diluyentes recomendados y los sistemas de infusión.
Las soluciones que contengan LEUSTAT® no deberían mezclarse con otras drogas intravenosas o aditivos, o infundirse simultáneamente por la misma vía, ya que no se han realizado pruebas de compatibilidad.
Si se utiliza la misma línea intravenosa para infusión sequencial de varias drogas distintas, la línea deberá ser lavada con un diluyente compatible antes y después de de la infusión de LEUSTAT®.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Abogada
Mat. Nac. Nº 7414

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

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

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (01) 962-6666 ó 962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

En un estudio de investigación Fase I, utilizando LEUSTAT® en altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para Leucemia de Células Vellosas) durante 7-14 días como parte de un régimen en un trasplante de médula ósea, que también incluía altas dosis de ciclofosfamida e irradiación corporal total, se observó nefrotoxicidad aguda, neurotoxicidad de comienzo tardío, severa supresión de médula ósea con neutropenia, anemia y síntomas gastrointestinales y de trombocitopenia.

Seis pacientes (19%) desarrollaron manifestaciones de disfunción/insuficiencia renal (acidosis, anuria, creatinina sérica elevada, etc) entre 7 a 13 días después de iniciado el tratamiento con LEUSTAT®.

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

En un estudio de titulación de dosis, se observó polineuropatía periférica en las dosis más altas (aproximadamente4 veces la dosis recomendada para Leucemia de Células Vellosas) en pacientes que no recibían ciclofosfamida o radiación corporal total.

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 LEUSTAT®, observación cuidadosa y adecuadas medidas de sostén.

PRESENTACIONES:

LEUSTAT® inyectable se presenta como una solución isotónica, estéril y libre de conservantes conteniendo 10 mg (1 mg/ml) de cladribine en frascos de uso único conteniendo 10 ml. LEUSTAT® está disponible en un envase de 1,3 y 7 frascos para una serie de tratamiento.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera a temperatura entre 2° y 8°C.

Proteger de la luz durante su conservación.

El congelamiento no afecta la solución. Si se congelara el producto, descongelar a temperatura ambiente. NO CALENTAR O USAR HORNO A MICROONDAS.

Una vez descongelado el producto, el frasco ampolla de LEUSTAT® es estable hasta la fecha de vencimiento que figura en el envase. NO VOLVER A CONGELAR.

Una vez que la solución ha sido diluída debe administrarse en el momento o conservarse en heladera (2 a 8°C) por no más de 8 horas antes de iniciar su administración.

Andrea Viviana
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3638

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por ORTHO BIOTECH INC. Route 202, South Raritan, New Jersey, EE.UU.

Importado por JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A., Mendoza 1259, (1428), Buenos Aires, Argentina.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nº 43189.
Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

® Marca registrada

** MEDICATION CASSETTES ®. Reservorio producido por Pharmacia Deltec, Inc.

Fecha última revisión:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 11414