



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 8050

BUENOS AIRES, 29 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017156-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto LEUSTAT / CLADRIBINE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 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 Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 210 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

9 4



DISPOSICIÓN N° 8050

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

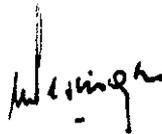
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 25 a 38, 39 a 52 y 53 a 66, desglosando de fojas 25 a 38, para la Especialidad Medicinal denominada LEUSTAT / CLADRIBINE propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.189, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-017156-11-0

DISPOSICIÓN N° 8050

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

js



8050

ORIGINAL



## 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 continua. 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

Andrés Molante  
C. Química Técnica  
Asesorado  
Mat. Nac. N° 11414

recomendado para 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 continua durante 5 días de 3.5 - 8.1 mg/m<sup>2</sup>/día de LEUSTAT®. Los efectos del daño renal o hepático en la eliminación de cladribine no ha sido investigada en humanos.

Cladribine penetra el fluido 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<sup>2</sup>/día). No se aconseja apartarse de este esquema posológico.

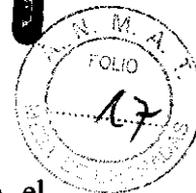
Si el paciente con Leucemia de Células Vellosas no responde al primer curso de LEUSTAT®, es factible que tampoco lo haga con cursos posteriores. Sin embargo, la experiencia, aunque limitada indica que cursos adicionales de tratamiento pueden ser beneficiosos en pacientes que recaen después de una respuesta 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<sup>2</sup>/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.

Andrés Molante  
 Co-Ordinador Clínica  
 Oncología  
 Mat. Nac. N° 11414



LEUSTAT® debe diluirse 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 diluidas 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:*** Agregue la dosis calculada (0.09 mg/kg ó 0.09 ml/kg) de LEUSTAT® 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 a la bolsa para infusión la dosis calculada de LEUSTAT® (7 días x 0.09 mg/kg o

Andrés Kajante  
 Malinac N° 1114



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 para 7 días:** Agregue a la dosis calculada (0.12 mg/kg o 4.8 mg/m<sup>2</sup>) de LEUSTAT® 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.

### **EFFECTOS COLATERALES:**

#### **Datos obtenidos en estudios clínicos realizados:**

**Leucemia de Células Vellosas:** Las reacciones adversas a la droga informadas por  $\geq 1\%$  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 $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con LEUSTAT® en Ensayos Clínicos de Leucemia de Celulas Vellosas |                       |
|--|-----------------------|
| Sistema Orgánico<br>Término Preferido  | LEUSTAT® (n=576)<br>% |
| <b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también supresión de Médula Ósea)</b>  |                       |
| Anemia   | 1                     |
| Neutropenia febril   | 8                     |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>  |                       |
| Ansiedad   | 1                     |
| Insomnio   | 3                     |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>   |                       |
| Mareo  | 6                     |
| Dolor de cabeza  | 14                    |
| <b>Trastornos Cardíacos</b>  |                       |
| Taquicardia  | 2                     |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>  |                       |
| Sonidos respiratorios anormales  | 4                     |
| Tos  | 7                     |
| Disnea*  | 6                     |
| Rales  | 1                     |

Andrés Vialante  
Co-Director Técnico  
Mat. Nac. N° 11414



| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>  |    |
|---|----|
| Dolor Abdominal**   | 6  |
| Constipación  | 4  |
| Diarrea   | 7  |
| Flatulencia   | 1  |
| Náuseas   | 22 |
| Vómitos   | 9  |
| <b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>  |    |
| Equimosis   | 2  |
| Hiperhidrosis   | 3  |
| Petequia  | 2  |
| Prurito   | 2  |
| Rash***   | 19 |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos</b>                                       |    |
| Artralgia   | 3  |
| Mialgia   | 6  |
| Dolor****   | 7  |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración (ver también fiebre/infección)</b> |    |
| 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 |
| <b>Complicaciones por Lesiones, Intoxicación y de Procedimiento</b>                                       |    |
| Contusión   | 1  |

\* Disnea incluye disnea, disnea por esfuerzo y sibilancia

\*\* Dolor abdominal incluye, malestar abdominal, dolor y dolor superior e inferior

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

\*\*\*\* Dolor incluye dolor, y dolor de espaldas, de pecho, de artritis y óseo y dolor en las extremidades

\*\*\*\*\* Reacciones en el lugar de la administración incluye reacción en el lugar de la administración, celulitis en el lugar del catéter, eritema, hemorragia y dolor, 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:

**Generales:** escalofríos (13%), astenia (11%), transpiración profusa (11%), malestar (8%), dolor del tronco (7%).

Andrés Vázquez  
Co-Director Técnico  
Asesor  
Mat. Nac. N°



**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 antieméticos, las náuseas 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  $\geq 1\%$  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 $\geq 1\%$ de Pacientes Tratados Con LEUSTAT® en Ensayos Clínicos de Leucemia Linfoblástica Crónica |                       |
|--|-----------------------|
| Sistema orgánico<br>Término Preferido  | LEUSTAT® (n=266)<br>% |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>   |                       |
| Bacteriemia  | 2                     |
| Celulitis  | 2                     |
| Infección localizada   | 1                     |
| Neumonía   | 7                     |
| <b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también supresión de médula Osea)</b>  |                       |
| Anemia   | 1                     |
| Trombocitopenia (con hemorragia o petaquia)  | 6                     |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>   |                       |
| Dolor de Cabeza  | 11                    |

Andrea Violante  
Coordinadora Técnica  
Médica  
Méd. Rec. N° 11414



| <b>Trastornos vasculares</b>  |    |
|---|----|
| Flebitis  | 5  |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>   |    |
| Sonidos Respiratorios Anormales   | 4  |
| Tos   | 8  |
| Dispnea*  | 7  |
| Rales   | 1  |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>  |    |
| Diarrea   | 5  |
| Náuseas   | 9  |
| Vómitos   | 3  |
| <b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>  |    |
| Hiperhidrosis   | 6  |
| Púrpura   | 1  |
| Rash**  | 8  |
| <b>Trastornos Mucoloesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos</b>  |    |
| Dolor***  | 7  |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración (ver también fiebre/infección)</b> |    |
| Reacción en el lugar de la Administración****   | 27 |
| 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, de espalda, óseo, musculoesquelético y dolor en las extremidades

\*\*\*\* Reacción en el lugar de la administración incluye reacción en el lugar de la administración, eritema e infección en el lugar del catéter, celulitis en el lugar de la infusión, 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 observó durante el primer mes después de iniciado el tratamiento con LEUSTAT®. Se observó neutropenia ( $ANC < 500 \times 10^6/L$ ) en 69% de los pacientes; anemia severa (hemoglobina  $< 8.5 \text{ g/dL}$ ) en 41% de los pacientes y trombocitopenia (plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ ) 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.

**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

Andrea Violante  
Coordinadora de Farmacia  
Aplicación  
Mat. Neg. N° 11414



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  $20 \times 10^9/L$  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  $500 \times 10^6/L$  en el 18.5% de los pacientes al inicio del tratamiento, 56.5% en el ciclo 1; 61.8% en el ciclo 2; 59.3% en el ciclo 3 y 55.9% en el ciclo 4. Parece no haber toxicidad acumulativa con la administración de múltiples ciclos de 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 clínico), 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 aplásica (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; hipereosinofilia (poco común). Han sido reportados casos raros de síndrome mielodisplásico (poco común).

***Efectos del Sistema Inmune:*** Hipersensibilidad (común).

Andrea Vicente  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
Mat. Nac. N° 11414



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

**Efectos Psiquiátricos:** Confusión (incluyendo desorientación) (común).

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

**Trastornos del Sistema Nervioso:** Nivel deprimido de conciencia (poco común), toxicidad neurológica (poco común) (incluyendo neuropatía sensorial periférica, neuropatía motriz (parálisis), polineuropatía, paraparesis); sin embargo, raramente se reportó severa toxicidad neurológica 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 tóxicos. Debería administrarse sólo bajo supervisión de un médico experimentado en el manejo de quimioterapia antineoplásica.

**Leucemia Linfática Crónica:** La evidencia recogida en estudios realizados sugieren que si la enfermedad de un paciente progresó durante el tratamiento con fludarabine, es ~~poco~~ poco probable que responda al tratamiento con LEUSTAT®. Por lo tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes.

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

Andrea Violante  
Co. Directora Técnica  
Autocredencia  
Méd. Nac. N° 11414

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 continua 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 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

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. N.º 11414



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 ciclo 1. 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 síndrome 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 descrito 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 cromosómicos 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 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.

Juditha Volante  
Coordinadora Técnica  
Aplicada  
Mat. Nac. N° 11414



**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 secuencial de varias drogas distintas, la línea deberá ser lavada con un diluyente compatible antes y después de de la infusión de LEUSTAT®.

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

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or '9'.

Handwritten signature or mark.

Handwritten signature and stamp:   
Andrés Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414

**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 (aproximadamente 4 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.

**MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Asesorada  
Mat. Nac. N° 11344

8050

ORIGINAL



Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 43189.

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.

® Marca registrada

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

Fecha última revisión:

Andres Violante  
Co-Directora Técnica  
Apostada  
Mat. Nac. N° 11414