



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-8607-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Noviembre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000332-19-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000332-19-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DRICALEU y nombre/s genérico/s CLADRIBINA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 13/12/2019 12:54:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/12/2019 12:54:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 13/12/2019 12:54:33.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000332-19-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.11.18 13:20:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.18 13:20:46 -03:00

**DRICALEU
CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

FORMA FARMACÉUTICA

Dricaleu es una solución isotónica transparente, incolora, estéril, libre de conservantes. La solución tiene un rango de pH de 7 a 7,5.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Propiedades Farmacodinámicas

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

Resistencia celular y sensibilidad

La toxicidad selectiva de Cladribina (2-CdA) hacia ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos normales y malignos se basa en las actividades relativas de la deoxicitidina quinasa y deoxinucleotidasa. Cladribina cruza pasivamente la membrana celular. En células con una alta proporción de deoxicitidina quinasa a deoxinucleotidasa, es fosforilado por la deoxicitidina quinasa a 2-cloro-2'-deoxi-β-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Puesto que 2-CdA es resistente

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

a la deaminación por la adenosina deaminasa y existe poca deoxinucleotidasa en linfocitos y monocitos, 2-CdAMP se acumula intracelularmente y se convierte subsecuentemente en deoxinucleótido trifosfato activo, 2-cloro-2'-deoxi- β -D-adenosin trifosfato (2-CdATP). Se postula que células con actividad alta de la deoxicitidina quinasa y baja de la deoxinucleotidasa serán destruidas selectivamente por Cladribina 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 resultando en la depleción de NAD y ATP y disrupción del 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, Cladribina Inyectable puede diferenciarse de otros quimioterapéuticos que alteran el metabolismo purínico en que es citotóxico para linfocitos y monocitos tanto en fase de división activa como en fase quiescente, inhibiendo tanto la síntesis como la reparación del ADN.

Propiedades Farmacocinéticas

En un estudio de 17 pacientes con leucemia de células vellosas y función renal normal, se estimó la concentración de Cladribina en estado estacionario en aproximadamente 5,7 ng/ml con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 663,5 ml/h/kg cuando Cladribina Inyectable fue administrado a través de infusión continua a 0,09 mg/kg/d durante 7 días.

Se reportó que las concentraciones plasmáticas declinan multiexponencialmente después de infusiones intravenosas, con vidas medias terminales que oscilan entre 3 - 22 horas aproximadamente. En general, el volumen aparente de distribución de Cladribina es muy grande (promedio 9 l/kg aproximadamente), lo que indica una extensa distribución de Cladribina en los tejidos corporales. Se ha reportado que la vida media promedio de Cladribina en células leucémicas es de 23 horas.

Se reportó un promedio del 18% de la dosis administrada excretada en orina de pacientes con tumores sólidos que recibieron infusión intravenosa continua de 3,5 - 8,1 mg/m²/ día de Cladribina durante 5 días. El efecto de la insuficiencia renal o hepática en la eliminación de Cladribina no ha sido investigado en humanos.

Cladribina penetra el fluido cerebrospinal. Un reporte indica que las concentraciones son aproximadamente el 25% de aquellas en plasma.

Cladribina se une en un 20% a las proteínas plasmáticas, aproximadamente.

Dosificación subcutánea

En estudios clínicos farmacológicos conducidos en pacientes oncológicos, Cladribina mostró 100% de biodisponibilidad cuando se administró en forma subcutánea.

Cladribina se acumula mínimamente después de una dosis diaria subcutánea de 0,14 mg/kg durante 5 días y la disposición cinética de Cladribina permanece inalterada después de múltiples dosis diarias subcutáneas. La C_{max} media observada en los Días 1 y 5 fueron 57,0 y 62,3 ng/ml, respectivamente. La t_{max} media correspondiente fue 0,80 y 0,86 horas. La vida media observada en el Día 5 fue 13,1 horas.

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Estos estudios también demuestran bioequivalencia con respecto al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo luego de la administración subcutánea de dos formulaciones/ concentraciones de dosis de Cladribina (1 y 5 mg/ml).

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓNPosología

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

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

Método de administración

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

Si 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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cladribina Inyectable es un potente agente antineoplásico con efectos adversos potencialmente tóxicos.

Debe administrarse sólo bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de terapia antineoplásica.

LLC: La evidencia recogida sugiere que, si la enfermedad de un paciente progresó durante el tratamiento con fludarabina, es poco probable que responda al tratamiento con Cladribina

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Inyectable y, 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 Adversos”).

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

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por infecciones. Aquellos pacientes que presenten infecciones herpéticas deben ser tratados con aciclovir.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han reportado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, luego del uso de Cladribina. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o de comportamiento nuevos o empeoramiento de estos. Si se sospecha de LMP, deben llevarse a cabo evaluaciones de diagnóstico apropiadas y suspender el tratamiento hasta la exclusión de LMP. (Ver: “Efectos Adversos”).

Supresión de la Médula Ósea

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

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Debido a la inmunosupresión prolongada asociada con el uso de análogos nucleósidos como Cladribina, las neoplasias secundarias son un riesgo potencial. Las neoplasias hematológicas primarias son también un factor de riesgo para las neoplasias secundarias.

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

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

Neurotoxicidad

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

Fiebre/Infección

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

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

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Dado que la mayoría de los pacientes que tuvieron fiebre eran neutropénicos, estos pacientes deben estar cuidadosamente monitoreados durante el primer mes de tratamiento y se debería iniciar tratamiento empírico con antibióticos de acuerdo a como se indique clínicamente. Eventos febriles deben ser investigados con evaluaciones diagnósticas clínicas apropiadas. Los médicos deben 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 fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. (Ver: "Efectos Adversos").

Casos raros de síndrome de lisis tumoral fueron reportados en pacientes tratados con Cladribina con otras neoplasias hematológicas con alta carga tumoral.

Efectos sobre la función renal y hepática

Se ha desarrollado insuficiencia renal aguda en algunos pacientes que recibían altas dosis de Cladribina Inyectable. Dado que existen datos inadecuados en cuanto a la dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda precaución cuando se administra el medicamento a estos pacientes. Como con otros agentes quimioterapéuticos potentes, se debe realizar el monitoreo de la función renal y hepática según sea clínicamente indicado, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática subyacente. El médico debe considerar retrasar o interrumpir la terapia si ocurre toxicidad renal. (Ver: "Efectos Adversos" y "Sobredosis").

Análisis de Laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico de los pacientes debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En los estudios clínicos, tras descensos reversibles en todos los recuentos celulares, el recuento medio de plaquetas alcanzó $100 \times 10^9/l$ para el día 15, el recuento absoluto de neutrófilos alcanzó $1500 \times 10^6/l$ para la semana 5, y la hemoglobina media alcanzó 12 g/dl para la semana 8.

Carcinogénesis/Mutagénesis

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

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

in vitro utilizando células CHO-WBL. Cladribina no fue mutagénica en las bacterias y no indujo a síntesis no programada del ADN en cultivos primarios de hepatocitos de rata.

Deterioro de la Fertilidad

Cuando se administró por vía intravenosa a monos *Cynomolgus*, Cladribina Inyectable demostró producir supresión de células de rápida generación, incluyendo células de testículo. Los efectos sobre fertilidad humana no se conocen. (Ver: "Embarazo y Lactancia").

Uso en Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. En un estudio Fase I en pacientes de 1-21 años de edad con leucemia, se administró Cladribina Inyectable por medio de infusión continua intravenosa, en dosis oscilando de 3 a 10,7 mg/m²/día durante 5 días (entre la mitad y el doble de la dosis recomendada para leucemia de células vellosas). La toxicidad limitante de la dosis fue mielosupresión grave con neutropenia y trombocitopenia profunda. Con la dosis más elevada, 3 de 7 pacientes desarrollaron mielosupresión irreversible e infecciones bacterianas o micóticas sistémicas fatales. No se observaron toxicidades específicas.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se debería tener precaución si se administra Cladribina Inyectable después de o conjuntamente con otros medicamentos conocidos por causar mielosupresión. Debe tenerse precaución antes de administrar otra terapia inmunosupresora o mielosupresora después de la administración de Cladribina Inyectable. (Ver: "Supresión de Médula Ósea").

Debido al alto riesgo de infección en el marco de la inmunosupresión con quimioterapia incluyendo Cladribina, no se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas a pacientes que reciben Cladribina Inyectable.

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

Cladribina Inyectable no debe ser administrado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cladribina y durante 6 meses después de la última dosis de Cladribina. Si se usa Cladribina durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto. Cladribina Inyectable es teratogénico en ratones y conejos. Se observó un aumento significativo en cambios fetales en ratones que recibieron 1,5 mg/kg/día (4,5 mg/m², una dosis aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos de 3,6 mg/m²). Se observó aumento de reabsorciones, tamaño reducido de las crías y aumento de malformaciones fetales cuando los ratones recibieron 3,0 mg/kg/día (9 mg/m²). Se observaron

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

muertes fetales y malformaciones en conejos que recibieron 3,0 mg/kg/día (33,0 mg/m²). No se observaron reacciones adversas fetales en ratones con la dosis de 0,5 mg/ kg/día (1,5 mg/m²) ni en conejos con 1,0 mg/kg/día (11,0 mg/m²).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si esta droga se excreta por leche materna. No se debe iniciar la lactancia materna durante el tratamiento con Cladribina Inyectable.

Fertilidad

Se debe aconsejar a los hombres tratados con Cladribina Inyectable no tener niños hasta 6 meses después de la última dosis de Cladribina. (Ver: “Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Empleo”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS

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

EFFECTOS ADVERSOS**Experiencia de Estudios Clínicos**Resumen

Reacciones adversas al medicamento reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Cladribina con LCV observadas en el conjunto de datos clínicos de LCV (estudios EL ESTUDIO 1 y L91-048, n=576) se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Cladribina en Estudios Clínicos de LCV

Clasificación por órganos y sistemas Término Preferido	Cladribina (n=576) %
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también “Neurotoxicidad” y “Supresión de médula ósea”)	
Anemia	1
Neutropenia febril	8
Trastornos Psiquiátricos	
Ansiedad	1
Insomnio	3
Trastornos del Sistema Nervioso	

DRICALEU
**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Mareo	6
Dolor de cabeza	14
Trastornos Cardiacos	
Taquicardia	2
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
Sonidos respiratorios anormales	4
Tos	7
Disnea*	5
Estertores	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
Erupción***	16
Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos	
Mialgia	6
Artralgia	3
Dolor****	6
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración (ver también "Casos raros de síndrome de lisis tumoral fueron reportados en pacientes tratados con Cladribina con otras neoplasias hematológicas con alta carga tumoral" y "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

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

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

*** Erupción incluye eritema, erupción, y erupción (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 incluyen 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 siguientes datos de seguridad se basan en un subgrupo de 124 pacientes con LCV que fueron reclutados en los estudios pivotaes (estudios EL ESTUDIO 1). Durante el primer mes, se observó neutropenia severa en el 70% de los pacientes e infección en el 31%. Se observó fiebre en el 72% de los pacientes. La mayoría de las experiencias adversas no hematológicas fueron de leve a moderada en severidad.

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

La mayor parte de las erupciones fueron leves.

LLC:

Las reacciones adversas informadas por $\geq 1\%$ de pacientes con tratados con Cladribina con LLC observadas en el conjunto de datos clínicos de LLC (estudios el estudio 2 y L091-048, n=266) se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Cladribina en estudios clínicos de LLC

Clasificación por órganos y sistemas Término Preferido	Cladribina (n=266) %
Infecciones e Infestaciones	
Bacteriemia	2
Celulitis	2
Infección localizada	1
Neumonía	7
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también "Neurotoxicidad" y "Supresión de médula ósea")	
Anemia	1
Trombocitopenia (con hemorragia o petequia)	6
Trastornos del Sistema Nervioso	
Dolor de Cabeza	11
Trastornos vasculares	
Flebitis	5

DRICALEU
**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
Sonidos Respiratorios Anormales	4
Tos	8
Disnea*	8
Estertores	1
Trastornos Gastrointestinales	
Diarrea	5
Náuseas	9
Vómitos	3
Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo	
Hiperhidrosis	6
Púrpura	1
Erupción**	7
Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos	
Dolor***	6
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración (ver también "Casos raros de síndrome de lisis tumoral fueron reportados en pacientes tratados con Cladribina con otras neoplasias hematológicas con alta carga tumoral" y "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
Pírexia	28

* Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo

** Erupción incluye erupción (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

LCV (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el estudio 1): La mielosupresión se observó frecuentemente durante el primer mes después del inicio del tratamiento con Cladribina Inyectable. Se observó neutropenia (RAN menor a 500 x 10⁶/L) en el 69% de los pacientes; en comparación con el 25% en los que estaba presente desde el inicio.

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Anemia severa (hemoglobina menor a 8,5 g/dl) ocurrió en el 41% de los pacientes, en comparación con el 12% inicialmente, y trombocitopenia (plaquetas menor a 20 x 10⁹/l) ocurrió en el 15% de los pacientes, en comparación al 5% en quienes se observó inicialmente. El cuarenta y tres por ciento (43%) de pacientes recibió transfusiones con glóbulos rojos y el 13% recibió transfusiones con plaquetas durante el mes 1.

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

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

LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el estudio 2): Pacientes con LLC tratados con Cladribina Inyectable estaban más severamente mielosuprimidos antes de la terapia que los pacientes con LCV; se observó aumento de la mielosupresión durante el Ciclo 1 y el Ciclo 2 de la terapia, alcanzando un nadir durante el Ciclo 2. El porcentaje de pacientes con un nivel de hemoglobina por debajo de 8,5 g/dl fue 16,9% al inicio del tratamiento; 37,9% durante el Ciclo 1 y 46,1% en el Ciclo 2. El porcentaje de pacientes con recuento plaquetario por debajo de 20 x 10⁹/l fue 4,0% al inicio del tratamiento; 20,2% durante el Ciclo 1 y 22,5% durante el Ciclo 2. El recuento absoluto de neutrófilos estaba por debajo de 500 x 10⁶/l en 18,5% de los pacientes al inicio del tratamiento, 56,5% en el Ciclo 1; 61,8% en el Ciclo 2; 59,3% en el Ciclo 3 y 55,9% en el Ciclo 4. Parece no haber toxicidad acumulativa con la administración de múltiples ciclos de terapia. Aquellas anomalías marcadas observadas en la bioquímica sanguínea durante el estudio eran pre-existentes, o eran anomalías aisladas y se resolvieron, o se asociaron con muerte debido a la enfermedad subyacente.

Fiebre / Infección

LCV (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en el estudio 1): Fiebre fue un evento adverso frecuentemente observado durante el primer mes en estudio. Durante el primer mes, el 12% de los pacientes experimentaron fiebre severa (es decir, mayor o igual a 40°C). De los 124 pacientes estudiados, en 11 se observó que tenían infección documentada en el mes anterior al tratamiento. El 31% de los pacientes febriles tuvieron una infección documentada:

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

13,7% de los pacientes tenían infecciones bacterianas, 6,5% virales y 6,5% micóticas. El setenta por ciento (70%) de estos pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos.

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

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

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

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

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

En dos estudios que emplearon vía intravenosa, Cladribina fue infundida en dosis oscilando desde 0,087 a 0,1 mg/kg/día durante siete días, repitiéndose este régimen por un total de 4 a 6 meses. Las dosis acumuladas alcanzadas así, oscilaron desde 2,8 a 3,65 mg/kg. Adicionalmente, en tres estudios que utilizaron vía subcutánea, Cladribina fue administrada en dosis oscilando desde 0,07 a 0,14 mg/kg/día durante 5 días, siendo este régimen repetido durante un total de 2 a 6 meses. Las dosis totales acumuladas administradas así, oscilaron desde 0,7 a 2,1 mg/kg.

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

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

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

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

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas a partir de la disponibilidad comercial del medicamento. Las frecuencias presentadas entre paréntesis se obtienen de los datos de estudios clínicos. Estas reacciones adversas han sido reportadas principalmente en pacientes que han recibido múltiples ciclos de Cladribina Inyección.

Infecciones e infestaciones: Shock séptico (frecuente). Han ocurrido infecciones oportunistas (poco frecuente) en la fase aguda del tratamiento. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (no conocida).

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada (poco frecuente), incluyendo algunos reportes de anemia aplásica (poco frecuente); anemia hemolítica (incluyendo anemia hemolítica autoinmune) (frecuente), reportada en pacientes con neoplasias linfoides, ocurriendo dentro de las primeras semanas después del tratamiento; hipereosinofilia (poco frecuente). Han sido reportados casos raros de síndrome mielodisplásico (poco frecuente).

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad (frecuente).

Trastornos del metabolismo y nutrición: Síndrome de lisis tumoral (poco frecuente).

Trastornos psiquiátricos: Confusión (incluyendo desorientación) (frecuente).

Trastornos del sistema nervioso: Depresión del nivel de conciencia (poco frecuente), toxicidad neurológica (poco frecuente) (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 Cladribina.

Trastornos oculares: Conjuntivitis (frecuente).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: infiltrados intersticiales pulmonares (frecuente) (incluyendo infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar); en la mayoría de los casos se identificó una etiología infecciosa.

Trastornos hepato biliares: Reversible, generalmente leve, aumentos en bilirrubina (poco frecuente) y transaminasas (poco frecuente).

Trastornos de la piel y tejidos: Urticaria (frecuente), síndrome Stevens-Johnson (poco frecuente).
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal (frecuente) (incluyendo falla renal aguda, deterioro renal).

SOBREDOSIS

En un estudio de Fase I con 31 pacientes en el cual Cladribina Inyectable fue administrado en altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas) durante 7-14 días concomitantemente con ciclofosfamida e irradiación corporal total, como preparación para el trasplante de médula ósea, se reportó nefrotoxicidad aguda, neurotoxicidad de comienzo tardío, severa supresión de médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia y síntomas gastrointestinales.

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

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

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

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

La prueba neurológica no invasiva fue consistente con enfermedad de desmielinización.

No existe antídoto específico conocido. No se sabe aún si la droga puede ser removida por diálisis o hemofiltración. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de la administración de Cladribina Inyectable, observación cuidadosa y adecuadas medidas de sostén.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962- 6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

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

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

Precauciones especiales de conservación

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

PRESENTACIÓN

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

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

INSTRUCCIONES PARA EL USO / MANIPULACIÓN

Antes de ser administrado, Cladribina Inyectable para aplicación intravenosa debe ser diluido con el diluyente indicado. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático, deben observarse las técnicas asépticas y precauciones ambientales pertinentes en la preparación de la solución de Cladribina Inyectable.

Los medicamentos para administración parenteral deben ser examinados visualmente por material particulado o decoloración antes de su administración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Puede formarse un precipitado durante la exposición de Cladribina Inyectable a bajas temperaturas; puede ser re-solubilizado dejando que la solución se atempere naturalmente a temperatura ambiente y agitándola enérgicamente. NO CALENTAR NI INTRODUCIR EN EL MICROONDAS.

Debe tenerse cuidado en asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Una vez diluidas, las soluciones de Cladribina Inyectable deben administrarse inmediatamente o almacenarse en heladera (2°C a 8°C) durante no más de 8 horas antes de iniciar la administración. Los frascos de Cladribina Inyectable son para un solo uso únicamente. Cualquier porción no utilizada debe ser desechada de forma apropiada.

Los posibles riesgos asociados con los agentes citotóxicos están bien establecidos, y se deben tomar las precauciones apropiadas al manipular, preparar y administrar Cladribina Inyectable. Se recomienda utilizar guantes descartables y ropa protectora. Si Cladribina Inyectable entra en

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

contacto con la piel o membranas mucosas, lavar inmediatamente la superficie con copiosas cantidades de agua. Se han publicado varias guías de recomendación sobre este particular. No hay un acuerdo general en relación a que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarios o apropiados. Refiérase a las guías y a todas las regulaciones aplicables para el desecho de restos de citotóxicos de su institución.

LCV:

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

Agregue la dosis calculada (0,09 mg/kg o 0,09 ml/kg) de Cladribina Inyectable a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 ml a 500 ml de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, USP. Realice la infusión continua durante 24 horas. Repita diariamente por un total de 7 días consecutivos. No se recomienda el empleo de dextrosa al 5% como un diluyente debido a que aumenta la degradación de Cladribina.

Mezclas de Cladribina Inyectable son química y físicamente estables por al menos 24 horas a temperatura ambiente y bajo luz fluorescente normal en envases de infusión de PVC más comúnmente disponibles.

Preparación de una infusión para 7 días: La solución para infusión para 7 días sólo debe prepararse con cloruro de sodio inyectable 0,9% bacteriostático, USP (alcohol bencílico 0,9% conservado). A fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana, tanto Cladribina Inyectable como el diluyente deben pasarse a través de un filtro de jeringa estéril hidrofílico de 0,22 µm descartable a medida que cada solución es introducida en la bolsa para infusión. Primero se debe agregar a la bolsa para infusión la dosis calculada de Cladribina Inyectable (7 días x 0,09 mg/kg o ml/kg) a través del filtro estéril. Luego agregar también a través del filtro la cantidad previamente calculada de cloruro de sodio 0,9% bacteriostático, USP (alcohol bencílico 0,9% conservado) para llegar a un volumen total de 100 ml de solución. Después de completar la preparación de la solución, cerrar la bolsa, desconectar y descartar el filtro. En caso de ser necesario, aspirar asépticamente las burbujas de aire de la bolsa, empleando una jeringa y un segundo filtro estéril y seco o un filtro de ventilación estéril ensamblado. Volver a cerrar la bolsa y descartar la jeringa y el filtro ensamblado. Infundir continuamente durante 7 días. Las soluciones preparadas con cloruro de sodio inyectable bacteriostático para individuos pesando más de 85 kg pueden tener reducida su efectividad conservante 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.

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



DRICALEU

**CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

introducción en la bolsa de infusión, antes de cada infusión diaria. Agregue la dosis calculada (0,12 mg/kg o 4,8 mg/m²) de Cladribina Inyectable a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 ml a 500 ml de Cloruro de Sodio 0,9%, USP. Infundir continuamente durante 2 horas. Repita diariamente por un total de 5 días consecutivos. No se recomienda el empleo de dextrosa 5% como diluyente porque aumenta la degradación de Cladribina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

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

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

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.


GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322


Última revisión: Noviembre 2019



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small>
DRICALEU
CLADRIBINA 10 MG/ 10ML SOLUCIÓN INYECTABLE

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**DRICALEU
CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de DRICALEU contiene:

Cladribina..... 10 mg /10 ml

Excipientes: Cs.

Contenido: 10 mg /10 ml

Vía de administración: Intravenosa

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

“Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C en su envase original y protegido de la luz”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Versión: Nov 19



Nota: El mismo tipo de rótulo se utilizará en el envase de 1frasco ampolla.


GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>
DRICALEU
CLADRIBINA 10 MG/ 10ML SOLUCIÓN INYECTABLE

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**DRICALEU
CLADRIBINA 10 MG/ 10ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de DRICALEU contiene:

Cladribina..... 10 mg /10 ml

Excipientes: Cloruro de sodio, Fosfato disódico anhidro, Ácido fosfórico, Agua para inyectables.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Intravenosa

Contenido: 7 Frasco ampolla.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C en su envase original y protegido de la luz

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.



GOSIS Silvina Ana
Rina Ana
2019.
CUIL 27179981322

Nota: El mismo tipo de rótulo se utilizará en el envase de 1frasco ampolla.



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 19 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 8607

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59336**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DRICALEU

Nombre Genérico (IFA/s): CLADRIBINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: INYECTABLE PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

CLADRIBINA 10 mg

Excipiente (s)

CLORURO DE SODIO 90 mg FOSFATO DISODICO ANHIDRO 28,9 mg ACIDO FOSFORICO (PARA AJUSTE DE pH) AGUA PARA INYECTABLE CSP 10 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO TEFLONADO)TAPA FLIP OF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10 ML DE CLADRIBINA 10MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 AMPOLLA CON 10 ML DE CLADRIBINA 10MG

ENVASE CONTENIENDO 7 AMPOLLA CON 10 ML DE CLADRIBINA 10MG

Presentaciones: 1, 7

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL Y PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: CLADRIBINA INYECTABLE DEBE SER PASADO A

TRAVÉS DE UN FILTRO DE JERINGA ESTÉRIL HIDROFÍLICO DE 0,22 µM DESCARTABLE ANTES DE INTRODUCIRLO EN LA BOLSA DE INFUSIÓN, ANTES DE CADA INFUSIÓN DIARIA.

AGREGUE LA DOSIS CALCULADA (0,09 MG/KG O 0,09 ML/KG) DE CLADRIBINA INYECTABLE A TRAVÉS DEL FILTRO ESTÉRIL A UNA BOLSA DE INFUSIÓN CONTENIENDO 100 ML A 500 ML DE CLORURO DE SODIO PARA INYECCIÓN 0,9%, USP. REALICE LA INFUSIÓN CONTINUA DURANTE 24 HORAS. REPITA DIARIAMENTE POR UN TOTAL DE 7 DÍAS CONSECUTIVOS.

MEZCLAS DE CLADRIBINA INYECTABLE SON QUÍMICA Y FÍSICAMENTE ESTABLES POR AL MENOS 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE Y BAJO LUZ FLUORESCENTE NORMAL EN ENVASES DE INFUSIÓN DE PVC MÁS COMÚNMENTE DISPONIBLES.

PREPARACIÓN DE UNA INFUSIÓN PARA 7 DÍAS: LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN PARA 7 DÍAS SÓLO DEBE PREPARARSE CON CLORURO DE SODIO INYECTABLE 0,9% BACTERIOSTÁTICO, USP (ALCOHOL BENCÍLICO 0,9% CONSERVADO). A FIN DE MINIMIZAR EL RIESGO DE CONTAMINACIÓN MICROBIANA, TANTO CLADRIBINA INYECTABLE COMO EL DILUYENTE DEBEN PASARSE A TRAVÉS DE UN FILTRO DE JERINGA ESTÉRIL HIDROFÍLICO DE 0,22 µM DESCARTABLE A MEDIDA QUE CADA SOLUCIÓN ES INTRODUCIDA EN LA BOLSA PARA INFUSIÓN. PRIMERO SE DEBE AGREGAR A LA BOLSA PARA INFUSIÓN LA DOSIS CALCULADA DE CLADRIBINA INYECTABLE (7 DÍAS X 0,09 MG/KG O ML/KG) A TRAVÉS DEL FILTRO ESTÉRIL. LUEGO AGREGAR TAMBIÉN A TRAVÉS DEL FILTRO LA CANTIDAD PREVIAMENTE CALCULADA DE CLORURO DE SODIO 0,9% BACTERIOSTÁTICO, USP (ALCOHOL BENCÍLICO 0,9% CONSERVADO) PARA LLEGAR A UN VOLUMEN TOTAL DE 100 ML DE SOLUCIÓN. DESPUÉS DE COMPLETAR LA PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN, CERRAR LA BOLSA, DESCONECTAR Y DESCARTAR EL FILTRO. EN CASO DE SER NECESARIO, ASPIRAR ASÉPTICAMENTE LAS BURBUJAS DE AIRE DE LA BOLSA, EMPLEANDO UNA JERINGA Y UN SEGUNDO FILTRO ESTÉRIL Y SECO O UN FILTRO DE VENTILACIÓN ESTÉRIL ENSAMBLADO. VOLVER A CERRAR LA BOLSA Y DESCARTAR LA JERINGA Y EL FILTRO ENSAMBLADO. INFUNDIR CONTINUAMENTE DURANTE 7 DÍAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB04

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, análogo de purina.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: • Está indicado para el tratamiento de leucemia de células vellosas (LCV). • Está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido al tratamiento o cuya enfermedad haya progresado durante o después del tratamiento con por lo menos un régimen conteniendo un agente alquilante.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469 - BUENOS AIRES	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Expediente N°: 1-0047-2000-000332-19-0



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA