



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1626-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 9 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-014905-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014905-17-1 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 de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: LEUSTAT / CLADRIBINE, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA – CLADRIBINE 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 N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para

la Especialidad Medicinal denominada: LEUSTAT / CLADRIBINE, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA – CLADRIBINE 1 mg / ml, 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 de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014905-17-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.09 16:12:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.09 16:12:58 -0300

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



PROYECTO DE PROSPECTO

LEUSTAT® CLADRIBINA 1 mg/ml Inyectable

Venta bajo receta archivada
Para infusión intravenosa exclusivamente

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

LEUSTAT® (cladribina) Inyectable es un agente antineoplásico sintético para infusión intravenosa continua. LEUSTAT® Inyectable 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, agua para inyectables.

FORMA FARMACÉUTICA

LEUSTAT® Inyectable es una solución isotónica transparente, incolora, estéril, libre de conservantes. La solución tiene un rango de pH de 5,5 a 8,0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

LEUSTAT® Inyectable está indicado para el tratamiento de leucemia de células vellosas (LCV). LEUSTAT® 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-deoxi-b-D-eritropento-furanosil) purina (también comúnmente conocido como 2-cloro-2'-deoxi-b-D-adenosina o 2-CdA).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO. LTD. PHARMACEUTICAL
IF-2018-39844789-APN-DERMATANMAT
APODERADA
MAT. U.A.C. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



Propiedades Farmacodinámicas

LEUSTAT® 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 a la deaminación por la adenosina deaminasa y existe poca deoxinucleótido 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 será destruida 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, LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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 del cladribina en los tejidos corporales. Se ha reportado que la vida media promedio de la 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 LEUSTAT® durante 5 días. El efecto de la insuficiencia renal o hepática en la eliminación de cladribina no ha sido investigado en humanos.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es


FANG HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-39844789-APN-~~DERM~~ANMAT
MAT. NAC N 2.0.008

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



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.

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 ADMINISTRACIÓN

Posología

LCV: El tratamiento recomendado para la leucemia de células vellosas es un solo curso de LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® Inyectable.

LLC: En pacientes con LLC, el tratamiento recomendado consiste de una infusión continua de LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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

LEUSTAT® Inyectable debe diluirse antes de la administración intravenosa. Debido a que el producto no contiene un conservante anti-microbiano o agente bacteriostático, el empleo de una técnica aséptica y precauciones ambientales apropiadas deben ser observadas en la preparación de una solución de

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_Phi_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-~~DERM~~/ANMAT
FARM. HUEI PING TSANG
CO. DIS. DERM. ANMAT
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189

Janssen



PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



LEUSTAT® 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 extravasosa, 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

LEUSTAT® 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

LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solIINJ_Phi_CCDS Aug-17_V.2_S_es

FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han reportado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, luego del uso de LEUSTAT®. 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 parecer 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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”).

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.

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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® Inyectable. (Ver: “Efectos Adversos”).

LLC: Durante los 2 primeros ciclos de la terapia con LEUSTAT® 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 LEUSTAT® Inyectable.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_Phl_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-~~DERM~~#ANMAT



Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



Neurotoxicidad

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

Dado que la mayoría de los pacientes que tuvieron fiebre eran neutropénicos, estos pacientes deben estar cuidadosamente monitoreados durante el primer mes de tratamiento y se debería iniciar tratamiento empírico con antibióticos de acuerdo a como se indique clínicamente. Eventos febriles deben ser investigados con evaluaciones diagnósticas clínicas apropiados. 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 LEUSTAT® 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").

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-~~DERM~~ANMAT

FARM. HUI FING TSANG
CO. DIRECTORA TECNICA
APROBADA

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson-Johnson



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 *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*, LEUSTAT® 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 LEUSTAT® Inyectable por medio de infusión continua intravenosa, en dosis oscilando de 3 a $10,7 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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 bacteriales 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 LEUSTAT® Inyectable después de o conjuntamente con otros medicamentos conocidos por causar mielosupresión. Debe tenerse precaución antes de administrar otra

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: YK

HA approval date:

AR_CLAD_solINJ_Phi_CCDS Aug-17_V.2_S_es

PHARM. HUEI DING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



terapia inmunosupresora o mielosupresora después de la administración de LEUSTAT® Inyectable. (Ver: “Supresión de Médula Ósea”).

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

LEUSTAT® Inyectable 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 mientras está tomando este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto.

LEUSTAT® 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 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 LEUSTAT® Inyectable.

Fertilidad

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_Phi_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEITING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADO
Nº 15.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® con LCV observadas en el conjunto de datos clínicos de LCV (estudios K90-091 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 LEUSTAT® en Estudios Clínicos de LCV	
Clasificación por órganos y sistemas Término Preferido	LEUSTAT® (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	
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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

ARM. HUEI PING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
ADN-DERM/ANMAT
MAT. NAC. N° 13.108

Producto: LEUSTAT®
 Nro de registro: 43189



PHARMACEUTICAL COMPANIES
 OF Johnson & Johnson



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	
Artralgia	3
Mialgia	6
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
- ** 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 incluye reacción en el lugar de la administración, en el lugar del catéter (celulitis, eritema, hemorragia y dolor) y reacción en el lugar de la infusión (eritema, edema y dolor)

Los siguientes datos de seguridad se basan en un subgrupo de 124 pacientes con LCV que fueron reclutados en los estudios pivotaes (estudios K90-091). 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.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: YK

IF-2018-39844789-APN-~~DERM/ADNMA~~

HA approval date:

AR_CLAD_solINJ_Phi_CCDS Aug-17_V.2_S_es

ARM. HUEI PING TSANG
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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 LEUSTAT® con LLC observadas en el conjunto de datos clínicos de LLC (estudios L91-999 y L091-048, n=266) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2	
Reacciones adversas al medicamento en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con LEUSTAT® en estudios clínicos de LLC	
Clasificación por órganos y sistemas Término Preferido	LEUSTAT® (n=266) %
Infecciones e Infestaciones	
Bacteriemia	2
Celulitis	2
Infección localizada	1
Neumonía	7
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático (ver también "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
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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-DEMA#ANMAT

FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
 Nro de registro: 43189

Janssen



PHARMACEUTICAL COMPANIES
 OF Johnson & Johnson



Púrpura	1
Erupción**	7
Trastornos Musculoqueléticos, 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
Pirexia	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 musculoquelético 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 K90-091): La mielosupresión se observó frecuentemente durante el primer mes después del inicio del tratamiento con LEUSTAT® Inyectable. Se observó neutropenia (RAN menor a $500 \times 10^6/L$) en el 69% de los pacientes; en comparación con el 25% en los que estaba presente desde el inicio. 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 $20 \times 10^9/l$) 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

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-dermat

MAT. NAC. N° 13.168

HA approval date:

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



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 LEUSTAT® Inyectable.

LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en L91-999): Pacientes con LLC tratados con LEUSTAT® Inyectable estaban más severamente mielosuprimidos antes de la terapia que los pacientes con LCV; se observó aumento de la mielosupresión durante el Ciclos 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 $20 \times 10^9/l$ 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 $500 \times 10^6/l$ 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 K90-091): Fiebre fue un evento adverso frecuentemente observado durante el primer mes en estudio. Durante el primer mes, el 12% de pacientes experimentaron fiebre severa (es decir, mayor o igual a 40°C). De los de 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: 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 LEUSTAT® 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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

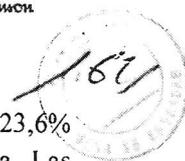
QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes reclutados en L91-999): 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 LEUSTAT® 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, e 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.

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, hipertonia, 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.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: YK

IF-2018-39844789-APN-~~DERM~~ANMAT

HA approval date:

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR
APCUBERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



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 LEUSTAT® 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).

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).

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: YK

IF-2018-39844789-ARN-DEPM#ANMAT

HA approval date:

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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.

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 LEUSTAT® 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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_Phl_CCDS Aug-17_V.2_S_es

FARM. HUELPIB TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADO
IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



INCOMPATIBILIDADES

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

Las soluciones conteniendo LEUSTAT® Inyectable no deben ser mezcladas con otros medicamentos intravenosos o aditivos o infundido 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® Inyectable son estables hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase. El congelamiento no afecta adversamente la solución. Si se congelara el producto, descongelar naturalmente a temperatura ambiente. NO calentar o utilizar el microondas. Una vez descongelado, el frasco de LEUSTAT® Inyectable es estable refrigerado hasta la fecha de vencimiento. NO volver a congelar.

Una vez diluido, las soluciones conteniendo LEUSTAT® 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

LEUSTAT® Inyectable 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.

LEUSTAT® Inyectable está disponible en envases conteniendo 1, 3 y 7 frascos de 10 ml.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

página 17 de 20

Página 17 de 20

TSANG HUI PING
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADO
13-AUG-2018

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



INSTRUCCIONES PARA EL USO / MANIPULACIÓN

Antes de ser administrado, LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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. Pueden formarse un precipitado durante la exposición de LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® Inyectable. Se recomienda utilizar guantes descartables y ropa protectora. Si LEUSTAT® Inyectable entra en 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: LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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 LEUSTAT® 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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_Phi_CCDS Aug-17_V.2_S_es

IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. Nº 13.168

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



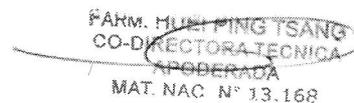
Preparación de una infusión para 7 días: La solución para infusión para 7 días sólo debe prepararse con cloruro de sodio inyectable 0,9% bacteriostático, USP (alcohol bencílico 0,9% conservado). A fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana, tanto LEUSTAT® Inyectable como el diluyente deben 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 LEUSTAT® 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 en el Contenedor SIMS Deltec MEDICATION CASSETTE™.

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

Elaborado por:
GLAXOSMITHKLINE Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90, 43056
San Polo di Torrile, Italia

Importado por JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.,
Mendoza 1259, (1428), Buenos Aires, Argentina.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 43189.
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica



Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: YK

IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

Producto: LEUSTAT®
Nro de registro: 43189



Centro de Atención al Cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono:
Argentina: 0800-122-0238



Fecha última revisión:

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: YK

AR_CLAD_solINJ_PhI_CCDS Aug-17_V.2_S_es

FARM. HUET PING TSANG
CO. DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39844789-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Agosto de 2018

Referencia: 14905-17-1 PROSPECTO CLADRIBINE CERT 43.189

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.16 14:36:25 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.16 14:36:26 -03'00'