

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LEUSTATIN inyectable 1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

LEUSTATIN (cladribina), es un agente antineoplásico sintético para infusión continua intravenosa. LEUSTATIN se presenta en viales para un solo uso, que contienen 10 mg (1 mg/ml) de cladribina, un análogo clorado del nucleósido de la purina.

Cada vial de LEUSTATIN contiene 90,0 mg de cloruro de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

LEUSTATIN es una solución isotónica, transparente, incolora, estéril, y libre de conservantes. La solución tiene un pH comprendido entre 5,5 y 8,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LEUSTATIN está indicado en el tratamiento de la tricoleucemia activa. LEUSTATIN está también indicado en el tratamiento de pacientes afectados de leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) que no hayan respondido o cuya enfermedad haya progresado durante o después de un tratamiento con un régimen estándar que contenga al menos un agente alquilante.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tricoleucemia:

El tratamiento recomendado para la tricoleucemia es un ciclo único de LEUSTATIN, administrado mediante infusión continua intravenosa durante 7 días consecutivos a una dosis de 0,09 mg/kg/día (3,6 mg/m²/día). No se recomienda la desviación de este régimen de dosificación. Si el paciente que padece tricoleucemia no responde al tratamiento inicial con LEUSTATIN, es poco probable que obtenga beneficios de la administración de ciclos posteriores. Sin embargo, experiencias limitadas indican que ciclos adicionales pueden ser beneficiosos en pacientes que recaen después de una respuesta inicial a la administración de LEUSTATIN.

LLC:

En pacientes con LLC, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua de LEUSTATIN durante 2 horas en los días 1 a 5 en ciclos de 28 días, a una dosis de 0,12 mg/Kg/día (4,8 mg/m²/día). Se recomienda que en aquellos pacientes que respondan al tratamiento con LEUSTATIN se les administre un máximo de 6 ciclos mensuales y en aquellos pacientes que no respondan no se administren más de 2 ciclos de tratamiento.

Forma de administración

Antes de su administración por vía intravenosa, LEUSTATIN debe ser diluido.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano, ni agente bacteriostático, en la preparación de la solución de LEUSTATIN deben observarse las técnicas asépticas y precauciones ambientales pertinentes. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6 .

Si accidentalmente el medicamento administrado se extravasa es poco probable que se produzca daño local de los tejidos. Si se produce la extravasación, se debe de suspender inmediatamente la administración y reanudarla en otra vena. Otras medidas de tipo local son: elevar el brazo y aplicar hielo para reducir la hinchazón. Para más información ver apartado 4.8. Experiencia de seguridad tras la administración intravenosa o subcutánea a pacientes con esclerosis múltiple).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

LEUSTATIN es un potente agente antineoplásico con un potencial para causar efectos secundarios. LEUSTATIN debe ser administrado bajo la supervisión de un médico competente que tenga experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

LLC: La evidencia nos sugiere que un paciente cuya enfermedad haya sufrido una progresión a pesar de haber sido tratado con fludarabina, es poco probable que responda al tratamiento con LEUSTATIN, por lo tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

Se han notificado infecciones graves (p.ej. infecciones respiratorias, neumonía e infecciones víricas de la piel) incluso mortales (p.ej. sepsis) (ver sección 4.8:Reacciones adversas).

En el tratamiento secundario de la leucemia linfocítica crónica de células B, LEUSTATIN ofrece alivio temporal de la enfermedad progresiva, sin que exista evidencia de que modifique la expectativa de vida de los pacientes.

Los pacientes que padecen infecciones activas deben ser tratados previamente de estas enfermedades subyacentes antes de recibir el tratamiento con LEUSTATIN. Los pacientes que son o llegan a ser Coombs positivos, deben monitorizarse con cuidado para prevenir una posible hemólisis.

Aquellos pacientes que presenten inicialmente un aumento de los leucocitos deben ser tratados con alopurinol y recibir una hidratación adecuada, con el fin de aliviar un posible síndrome de lisis tumoral como efecto secundario del tratamiento.

Para evitar posibles infecciones deben monitorizarse los pacientes cuidadosamente. Aquellos que presenten infecciones por herpes deben ser tratados con aciclovir.

Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Los pacientes en edad avanzada deberán ser tratados tras una evaluación individual y sus recuentos sanguíneos deberán ser estrechamente controlados así como su función renal y hepática. La evaluación del riesgo se debe hacer caso por caso.

Supresión de la Médula Ósea:

Debe preverse la supresión de las funciones de la Médula Ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia. Por lo general, esta supresión es reversible y al parecer dosis dependiente. En los ensayos clínicos, durante las dos primeras semanas después de la iniciación del tratamiento, el

recuento medio de plaquetas, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y la concentración de hemoglobina disminuyen y posteriormente aumentan paulatinamente hasta la normalización de los recuentos medios, a los 15 días, quinta semana y octava semana respectivamente. El efecto de la mielosupresión de LEUSTATIN es más notable durante el primer mes después del tratamiento. **Se recomienda una monitorización hematológica cuidadosa, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después del tratamiento con LEUSTATIN.** Se debe proceder con especial cuidado en el caso de pacientes con alteraciones severas de la médula ósea de cualquier etiología, ya que se puede predecir la supresión de la función de la médula ósea (ver sección 4.4 Pruebas de laboratorio y 4.8 Reacciones adversas).

Debido a la inmunosupresión prolongada asociada con el uso de análogos de nucleósidos como LEUSTATIN, existe un riesgo potencial de tumores malignos secundarios. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Tricoleucemia:

Durante las 2 primeras semanas después del comienzo del tratamiento, se produce una disminución del recuento medio de plaquetas, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) así como de la concentración de hemoglobina y posteriormente aumentan paulatinamente hasta la normalización de los recuentos medios, a los 15 días, quinta semana y octava semana respectivamente.

El efecto de la mielosupresión de LEUSTATIN es más notable durante el primer mes después del tratamiento. Se recomienda una monitorización hematológica cuidadosa, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con LEUSTATIN. (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

LLC:

Durante los 2 primeros ciclos de tratamiento con LEUSTATIN, la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas y el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a un nadir que normalmente se observa en el Ciclo 2. Parece que no se produce toxicidad acumulativa cuando se administran ciclos complementarios de tratamiento. Se recomienda monitorización hematológica cuidadosa durante la administración de LEUSTATIN.

Neurotoxicidad

Se ha reportado toxicidad neurológica grave (que incluía paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes que reciben LEUSTATIN en infusión continua a altas dosis (de 4 a 9 veces la dosis recomendada para la Tricoleucemia). Parece demostrarse una relación entre la dosis y la toxicidad neurológica; sin embargo, raramente se ha observado que a las dosis recomendadas se produzca toxicidad neurológica grave. Los médicos deberían considerar el aplazar o suspender el tratamiento si se produce neurotoxicidad.

Fiebre/Infección

Tricoleucemia:

En ensayos clínicos, en aproximadamente el 72% (89 de 124) de los pacientes, el tratamiento con LEUSTATIN se asoció con fiebre. La mayor parte de los episodios de fiebre se presentan durante el primer mes y no estuvieron asociados con una infección confirmada.

LLC:

El 22-24 % de los pacientes con LLC experimentaron pirexia durante el primer ciclo de tratamiento con LEUSTATIN y menos del 3% durante los ciclos posteriores. Cuarenta de 123 pacientes (el 32,5%) sufrieron al menos una infección durante el primer ciclo. Las infecciones que experimentaron el 5% o más de los pacientes fueron: infección /inflamación respiratoria (8,9%), neumonía (7,3%),

infecciones bacterianas (5,7%) e infecciones víricas de la piel (5,7%). Aproximadamente el 70% de los pacientes padecieron al menos una infección durante el periodo total del estudio (6 años), incluyendo el tratamiento y el seguimiento.

Dado que la mayor parte de los episodios febriles se presentaron en pacientes neutropénicos, estos pacientes deben ser estrechamente controlados durante el primer mes de tratamiento, y debe administrárseles un tratamiento empírico con antibióticos de acuerdo con las indicaciones desde el punto de vista clínico.

Los episodios febriles deben de ser investigados mediante pruebas clínicas apropiadas de laboratorio. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la administración de este fármaco en los pacientes con infecciones activas. Dado que la fiebre puede estar acompañada de un aumento en la pérdida de líquido, es conveniente mantener una buena hidratación en estos pacientes (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

En pacientes tratados con cladribina, se han observado algunos casos de lisis tumoral en pacientes con neoplasias hematológicas que tenían una alta carga tumoral.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP, algunos de ellos mortales, con la cladribina. La LMP se notificó entre 6 meses y varios años después del tratamiento con cladribina. En algunos de estos casos se ha descrito una asociación con linfopenia prolongada. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado.

La evaluación propuesta de la LMP comprende una consulta de neurología, resonancia magnética del cerebro y análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. Puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación si no es posible establecer un diagnóstico alternativo. Los pacientes con sospecha de LMP no deben recibir más tratamiento con cladribina.

Efectos sobre la función renal y hepática

Algunos pacientes que recibieron dosis altas de LEUSTATIN desarrollaron insuficiencia renal aguda. **Como no hay suficientes datos sobre la administración de LEUSTATIN en los pacientes con insuficiencias renal y hepática, se recomienda precaución cuando se administre el medicamento a estos pacientes.** Como con otros agentes quimioterápicos potentes, se debe realizar la monitorización de la función hepática y renal cuando esté clínicamente indicada, especialmente en los pacientes con disfunción hepática o renal subyacente. Los médicos deberán considerar el aplazamiento o la discontinuación del tratamiento cuando se presente toxicidad renal (ver sección 4.8 Reacciones adversas y 4.9 Sobredosis).

Pruebas de Laboratorio

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

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se han llevado a cabo estudios con LEUSTATIN (cladribina) sobre carcinogenicidad en animales. Sin embargo, no puede excluirse este potencial carcinogénico ya que, como otros compuestos de esta clase, cladribina ha mostrado producir un deterioro del ADN. En los cultivos de células de mamíferos

la cladribina causa un desequilibrio en los depósitos intracelulares de los desoxiribonucleótidos trifosfato. Este desequilibrio produce la inhibición de la síntesis y de la reparación del ADN, causando la rotura de las cadenas del ADN y posteriormente la muerte celular. La inhibición de la incorporación de la timidina en las células linfoblásticas humanas fue del 90% a concentraciones de 0,3 mM. Cladribina también se incorporó en el ADN de estas células. Cladribina induce efectos cromosómicos cuando se analiza tanto *in vivo* en micronúcleos de la médula ósea en ratones como en ensayos *in vitro* utilizando células CHO-WBL. Cladribina no fue mutagénica sobre bacterias y no indujo la síntesis de ADN no programada en cultivos primarios de hepatocitos de rata.

Alteración de la Fertilidad

En administraciones intravenosas a monos *Cynomolgus*, se ha demostrado que LEUSTATIN (Cladribina) provoca la supresión de las células que se generan rápidamente, afectando también a las células de los testículos. Se deberá advertir a los hombres que estén siendo tratados con LEUSTATIN que eviten ser padres hasta 6 meses después de la última dosis de LEUSTATIN (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

Uso Pediátrico

La eficacia y seguridad de LEUSTATIN en los niños no ha sido determinada. En un estudio Fase I, en la que fueron incluidos pacientes entre 1 y 21 años de edad afectados de leucemia, se administró LEUSTATIN en infusión continua intravenosa a dosis entre 3 y 10,7 mg/m²/día durante 5 días (de la mitad a dos veces la dosis recomendada para la tricoleucemia). En este estudio, la toxicidad, limitante de dosis, consistió en una mielosupresión severa con neutropenia y trombocitopenia graves. A la dosis más alta (10,7 mg/m²/día), 3 de los 7 pacientes desarrollaron mielosupresión irreversible e infecciones mortales generalizadas de origen fúngico o bacteriano. En este estudio no se observó ninguna toxicidad específica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deben tomarse precauciones al administrar LEUSTATIN después o conjuntamente con otros fármacos con efecto mielosupresor conocido. Tras la administración de LEUSTATIN, se debe tener cuidado antes de la administración de otro inmunosupresor o terapia mielosupresiva (ver sección 4.4 y 4.8, Reacciones adversas, Supresión de la Médula Ósea).

No se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas a pacientes que estén recibiendo LEUSTATIN, debido al aumento del riesgo de infección en el contexto de la inmunosupresión con quimioterapia que incluya LEUSTATIN.

Debido al metabolismo intracelular similar, pueden producirse resistencias cruzadas con otros análogos de nucleósidos, tales como fludarabina o 2'-deoxicoformicina. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de análogos de nucleósidos con cladribina debido a la posibilidad de interacción con medicamentos que siguen fosforilación intracelular, tales como agentes antivirales, o con otros inhibidores de la recaptación de adenosina (p. ej. didanosina, tenofovir, adefovir) no se recomienda el uso concomitante con cladribina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

LEUSTATIN no debe ser administrado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras la última dosis de LEUSTATIN. Si LEUSTATIN se utiliza durante el embarazo o si la paciente se quedara embarazada durante el tratamiento, se debe advertir a la paciente del riesgo potencial para el feto

LEUSTATIN es teratogénico en los ratones y conejos. Se observó un aumento significativo en la variabilidad fetal 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). Cuando los ratones recibieron 3,0 mg/kg/día (9 mg/m²) se observaron resorciones aumentadas, tamaño de la camada reducida y aumento de las malformaciones fetales. En conejos que recibieron 3,0 mg/kg/día (33,0 mg/m²) se observaron malformaciones y muerte fetal. No se observaron efectos adversos fetales en ratones con 0,5 mg/kg/día (1,5 mg/m²) ni en conejos con 1,0 mg/kg/día (11,0 mg/m²).

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Por consiguiente, la mujer en edad fértil debe estar advertida de estos posibles efectos con el fin de prevenir un embarazo.

Lactancia

No se conoce si LEUSTATIN es excretado en la leche humana. No se debe iniciar la lactancia materna durante el tratamiento con LEUSTATIN y hasta 6 meses después de la última dosis.

Fertilidad

Se deberá advertir a los hombres que estén siendo tratados con LEUSTATIN evitar tener familia hasta 6 meses después de la última dosis de LEUSTATIN (ver sección 4.4). La planificación familiar deberá ser tratada con los padres adecuadamente.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Considerando la situación médica subyacente y el perfil de seguridad de LEUSTATIN, deben tomarse precauciones en el caso de que durante el tratamiento un paciente estuviera realizando actividades que requieran una salud física substancial.

4.8 Reacciones adversas

Presentación tabular de las reacciones adversas de acuerdo a clasificación de órganos del sistema MedDRA en los pacientes con tricoleucemia tratados con LEUSTATIN

La seguridad de LEUSTATIN se evaluó en 576 pacientes con tricoleucemia tratados con LEUSTATIN (estudios K90-091 y L91-048, n = 576). Estos pacientes recibieron al menos una inyección de LEUSTATIN y facilitaron datos de seguridad. En base a la totalidad de los datos de seguridad obtenidos de los ensayos clínicos en tricoleucemia, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia (es decir, $\geq 10\%$ de incidencia) fueron: fiebre (33%), cansancio (31%), náuseas (22%), exantema (16%), cefalea (14%), y reacción en el lugar de administración (11%).

Incluyendo las reacciones adversas mencionadas anteriormente, en la Tabla A se muestran las reacciones adversas que se han notificado con el uso de LEUSTATIN en pacientes con tricoleucemia en los ensayos clínicos o del listado agrupado (no se especifica la indicación) durante la experiencia post-comercialización.

Las categorías de frecuencia se definen usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos).

Tabla A: Reacciones adversas de ensayos clínicos en tricoleucemia y experiencia post-comercialización.

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas al medicamento			
	Categorías de frecuencia			
	Muy frecuente (≥10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Shock séptico ^a	Infecciones oportunistas ^a	
Neoplasias		Neoplasia maligna secundaria ^{a,1} , Neoplasia hematológica primaria ^{a,1}		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (ver también las secciones 4.4 (Supresión de la Médula Ósea) y 4.8 (Supresión de la Médula Ósea))		Anemia hemolítica ^{a,b} , Anemia, Neutropenia febril	Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada ^a , Anemia aplásica ^a , Hipereosinofilia ^a , Síndrome mielodisplásico ^a	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisis tumoral ^a	
Trastornos psiquiátricos		Confusión ^{a,c} , Ansiedad, Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Depresión del nivel de consciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,d}	
Trastornos oculares		Conjuntivitis ^a		
Trastornos cardiacos		Taquicardia, Isquemia miocárdica, Soplo cardiaco		Fallo cardiaco, Arritmia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Infiltrados intersticiales pulmonares ^{a,e} , Ruidos respiratorios anormales, Tos, Disnea ^f , Estertores		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal ^g , Estreñimiento, Diarrea, Flatulencia, Vómitos		

Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina ^a , Aumento de transaminasas ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ^h	Urticaria ^a , Equimosis, Hiperhidrosis, Petequias, Prurito	Síndrome de Stevens-Johnson ^a	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgias, Mialgias, Dolor ⁱ		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ^{a,j}		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de administración ^k , Cansancio, Fiebre	Astenia, Escalofríos, Disminución del apetito, Malestar general, Debilidad muscular, Edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (ver también las secciones 4.4 (Fiebre/Infección) y 4.8 (Fiebre/Infección))		Contusión		

^a Acontecimientos notificados como reacciones adversas al medicamento (RAM) durante la experiencia post-comercialización.

^b Anemia hemolítica comprende anemia hemolítica autoinmune

^c Confusión comprende desorientación

^d Toxicidad neurológica comprende neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora (parálisis), polineuropatía, y paraparesia

^e Infiltrados intersticiales pulmonares comprende infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar

^f Disnea comprende disnea, disnea de esfuerzo y sibilancias

^g Dolor abdominal comprende molestias abdominales, dolor abdominal, y dolor abdominal (bajo y alto)

^h Exantema comprende eritema, exantema y exantema (maculoso, maculopapuloso, papuloso, pruriginoso, pustuloso, y eritematoso)

ⁱ Dolor comprende dolor, dolor de espalda, dolor torácico, dolor por artritis, dolor óseo, y dolor en las extremidades

^j Insuficiencia renal comprende insuficiencia renal aguda y disfunción renal

^k Reacción en el lugar de administración comprende reacción en el lugar de administración, en el lugar del catéter (celulitis, eritema, hemorragia, y dolor), y reacción en el lugar de la infusión (eritema, edema, y dolor)

^l Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como LEUSTATIN, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Los siguientes datos de seguridad están basados en un subgrupo de 124 pacientes afectados por tricoleucemia, incluidos en el estudio principal (K90-091). En el primer mes, se presentó neutropenia intensa en el 70% de los pacientes e infección en el 31% de los pacientes. Se presentó fiebre en el 72% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos adversos no hematológicos fueron de intensidad leve a moderada.

La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves, no se acompañaron de vómitos y no precisaron tratamiento con antieméticos. En los pacientes que necesitaron antieméticos, las náuseas se controlaron con facilidad, muy frecuentemente con clorpromazina.

La mayoría de los exantemas fueron leves.

Desde que el medicamento está comercialmente disponible, se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales. Estas reacciones adversas se han presentado, principalmente, en los pacientes que han recibido varios ciclos de LEUSTATIN:

Neoplasias: Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como LEUSTATIN, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Supresión de la Médula Ósea

Tricoleucemia: (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes incluidos en K90-091):

Con frecuencia se observó mielosupresión durante el primer mes después de haber iniciado el tratamiento con LEUSTATIN. Los pacientes presentaron: neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos inferior a $500 \times 10^6/l$) el 69%, en comparación con el 25% que la sufrían al iniciar el tratamiento; anemia severa (concentraciones de hemoglobina inferiores a 8,5 g/dl.) el 41%, en comparación con el 12% que la sufría al iniciar el tratamiento; y trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$) el 15%, en comparación con el 5% que la sufrían al iniciar el tratamiento. Durante el mes 1, el 43% de los pacientes recibieron transfusiones con células de la serie roja y el 13% recibieron transfusión con plaquetas.

El análisis de los subgrupos de linfocitos indicó que el tratamiento con cladribina está asociado con una depresión prolongada del recuento de linfocitos CD4 y una supresión transitoria del recuento de CD8. En un seguimiento de 78 de los 124 pacientes incluidos en los estudios clínicos, el recuento de CD4 previo al tratamiento era de 766/ μ l. El nadir del recuento medio de CD4, que se produjo 4 a 6 meses después del tratamiento, fue de 272/ μ l. Quince meses después del tratamiento, el recuento medio de CD4 se mantenía por debajo de 500/ μ l. Aunque los recuentos de CD8 disminuyeron inicialmente, se observaron recuentos cada vez mayores a los 9 meses. No está clara la significación clínica de la prolongada linfopenia CD4.

Se observó una prolongada hipocelularidad de la médula ósea (<35%). No se conoce si la hipocelularidad es el resultado de la enfermedad relacionada con la fibrosis de la médula o si está relacionada con la toxicidad de LEUSTATIN.

Fiebre/Infección

Tricoleucemia (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes incluidos en K90-091)

La fiebre fue uno de los efectos secundarios observados con frecuencia durante el primer mes del estudio. Durante el primer mes, el 12% de los pacientes experimentó fiebre alta (es decir, superior o igual a 40° C). De los 124 pacientes estudiados, se advirtió que 11 tenían una infección documentada en el mes previo al tratamiento. El 31% de los pacientes con fiebre presentaba infecciones confirmadas: el 13,7% presentaba infección bacteriana, el 6,5% infección vírica y el 6,5% infección fúngica. El setenta por ciento (70%) de estos pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos.

Se presentaron infecciones graves, incluso mortales, (tales como septicemia, neumonía) en el 7% de todos los pacientes. Durante el segundo mes, la tasa global de infecciones documentadas fue del 8%; tales infecciones fueron leves a moderadas y no se observaron infecciones sistémicas graves. Después del tercer mes, la incidencia mensual de infección fue inferior o igual a la de los meses inmediatamente precedentes al tratamiento con LEUSTATIN inyectable.

En los 124 pacientes con tricoleucemia incluidos en los dos estudios se produjeron 6 muertes después del tratamiento: una por infección, dos por cardiopatía subyacente y dos por tricoleucemia persistente con complicaciones infecciosas. Un paciente falleció de progresión de la enfermedad después de recibir tratamiento adicional con otro quimioterápico.

Presentación tabular de las reacciones adversas de acuerdo a clasificación de órganos del sistema MedDRA en los pacientes con LLC tratados con LEUSTATIN.

La seguridad de LEUSTATIN se evaluó en 266 pacientes con leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) tratados con LEUSTATIN registrado en la serie de datos de ensayos clínicos de LLC (estudios L91-999 y L091-048, n = 266). Estos pacientes recibieron al menos una inyección de LEUSTATIN y facilitaron datos de seguridad. En base a la totalidad de los datos de seguridad obtenidos de los ensayos clínicos en LLC, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia (es decir, $\geq 10\%$ de incidencia) fueron: fiebre (28%), cansancio (22%), reacción en el lugar de administración (21%) y cefalea (11%).

Incluyendo las reacciones adversas mencionadas anteriormente, en la Tabla B se muestran las reacciones adversas que se han notificado con el uso de LEUSTATIN en pacientes con LLC en los ensayos clínicos o del listado agrupado (no se especifica la indicación) durante la experiencia post-comercialización.

Las categorías de frecuencia se definen usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos).

Tabla B: Reacciones adversas de ensayos clínicos en LLC y experiencia post-comercialización.

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas al medicamento		
	Categorías de frecuencia		
	Muy frecuente (≥10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)
Infecciones e infestaciones		Shock séptico ^a , Bacteriemia, Celulitis, Infección localizada, Neumonía	Infecciones oportunistas ^a
	Después de meses o hasta años después del tratamiento con Leustatin ^a se han observado infecciones causadas por herpes (Herpesretinitis, Herpes zoster)		
Neoplasias		Neoplasia maligna secundaria ^{a,k} , Neoplasia hematológica primaria ^{a,k}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (ver también las secciones 4.4 (Supresión de la Médula Ósea) y 4.8 (Supresión de la Médula Ósea))		Anemia hemolítica ^{a,b} , Anemia, Trombocitopenia (con hemorragia o petequias)	Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada ^a , Anemia aplásica ^a , Hipereosinofilia ^a , Síndrome mielodisplásico ^a
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ^a	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Síndrome de lisis tumoral ^a
Trastornos psiquiátricos		Confusión ^{a,c}	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Depresión del nivel de consciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,d}
Trastornos oculares			Conjuntivitis ^a
Trastornos cardiacos		Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Infiltrados intersticiales pulmonares ^{a,e} , Ruidos respiratorios anormales, Tos, Disnea ^f , Estertores	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Náuseas, Vómitos	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina ^a , Aumento de transaminasas ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria ^a , Hiperhidrosis, Púrpura, Exantema ^g	Síndrome de Stevens-Johnson ^a
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor ^h	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal ^{a,i}	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (ver también las secciones 4.4 (Fiebre/Infección) y 4.8 (Fiebre/Infección))	Reacción en el lugar de administración ^j , Cansancio, Fiebre	Astenia, Crepitantes, Edema localizado, Debilidad muscular, Edema periférico, Edema	
--	---	---	--

^a Acontecimientos notificados como reacciones adversas al medicamento (RAM) durante la experiencia post-comercialización.

^b Anemia hemolítica comprende anemia hemolítica autoinmune

^c Confusión comprende desorientación

^d Toxicidad neurológica comprende neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora (parálisis), polineuropatía, y paraparesia

^e Infiltrados intersticiales pulmonares comprende infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar

^f Disnea comprende disnea y disnea de esfuerzo

^g Exantema comprende exantema (maculopapuloso, pruriginoso, y pustuloso) y eritema

^h Dolor comprende dolor, artralgias, dolor de espalda, dolor óseo, dolor osteomuscular y dolor en las extremidades.

ⁱ Insuficiencia renal comprende insuficiencia renal aguda y disfunción renal

^j Reacción en el lugar de administración comprende reacción en el lugar de administración, en el lugar del catéter (eritema, e infección), y reacción en el lugar de la infusión (celulitis, eritema, irritación, edema, dolor, infección y flebitis)

^k Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como LEUSTATIN, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Desde que el medicamento está comercialmente disponible, se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales. Estas reacciones adversas se han presentado, principalmente, en los pacientes que han recibido varios ciclos de LEUSTATIN:

Neoplasias: Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como LEUSTATIN, las neoplasias malignas secundarias son un posible riesgo. Las neoplasias malignas hematológicas primarias son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Supresión de la Médula Ósea

LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes incluidos en L91-999):

Los pacientes con LLC tratados con LEUSTATIN sufrían una mielosupresión más grave antes del tratamiento que los pacientes tratados de tricoleucemia. El aumento de la mielosupresión se observó durante los ciclos 1 y 2 de tratamiento, alcanzando un nadir durante el ciclo 2. El porcentaje de pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 8,5 g/dl fue del 16,9% inicialmente, en el ciclo 1 fue del 37,9% y en el ciclo 2 del 46,1%. El porcentaje de pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$ fue, inicialmente del 4,0%, durante el ciclo 1 del 20,2% y durante el ciclo 2 del 22,5%. El recuento absoluto de neutrófilos fue inicialmente inferior a $500 \times 10^6/l$ en el 18,5 % de los pacientes, durante el ciclo 1 en el 56,5 %, durante el ciclo 2 en el 61,8 %, durante el ciclo 3 en el 59,3 % y durante el ciclo 4 en el 55,9%.

No parece producirse toxicidad acumulada después de la administración de múltiples ciclos de tratamiento.

Las alteraciones importantes de la bioquímica sanguínea observadas durante el estudio fueron anteriores al tratamiento o bien fueron anomalías aisladas que se resolvieron o que estuvieron asociadas con la muerte debido a la enfermedad subyacente.

Fiebre/Infección

LLC (datos basados en un subgrupo de 124 pacientes incluidos en L91-999):

El 23,6 % de los pacientes experimentaron pirexia durante el ciclo 1 y el 32,5% de ellos sufrieron al menos una infección documentada. Las infecciones que se produjeron en el 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 cutáneas de origen vírico (5,7%). En los ciclos 2 al 9, el 71,3% de los pacientes padecieron al menos una infección. Las infecciones sufridas por el 10% o más de los pacientes fueron: neumonía (28,7%), infecciones bacterianas (21,8%), infecciones cutáneas de origen vírico (20,8%), infecciones respiratorias del tracto superior (12,9%), otras infecciones/inflamaciones intestinales (12,9%), candidiasis oral (11,9%), infecciones del tracto urinario (11,9%), y otras infecciones cutáneas (11,9%). En resumen, el 72,4% de los pacientes tuvieron al menos una infección durante el tratamiento con LEUSTATIN, de estos al 32,6% se les había administrado un tratamiento inmunosupresivo concomitante (prednisona).

Experiencia de seguridad tras la administración intravenosa o subcutánea a pacientes con esclerosis múltiple

Aunque no se puede recomendar el uso de cladribina en indicaciones distintas de la tricoleucemia o la leucemia linfocítica crónica, ni se puede recomendar la administración subcutánea, se dispone de datos de las siguientes investigaciones que se diseñaron para evaluar la posible eficacia del medicamento en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En dos estudios en los que se utilizó la vía intravenosa se administró cladribina en dosis de 0,087 a 0,1 mg/kg al día durante siete días, pauta que se repitió durante 4 a 6 meses en total. Por tanto, las dosis acumuladas fueron de 2,8 a 3,65 mg/kg. Además, en tres estudios en los que se empleó la vía subcutánea, se administró cladribina en dosis de 0,07 a 0,14 mg/kg al día durante 5 días, pauta que se repitió durante 2 a 6 meses en total. Por consiguiente, las dosis totales acumuladas variaron entre 0,7 y 2,1 mg/kg.

El perfil de seguridad establecido basado en estos estudios refleja los efectos linfocitotóxicos y supresores de la médula ósea previstos y concuerda con el perfil de seguridad atribuible a la vía de administración intravenosa en las indicaciones recomendadas actualmente de la tricoleucemia y la LLC.

En estos ensayos, la mayoría de los acontecimientos adversos notificados con frecuencia, incluidos los acontecimientos adversos graves, fueron los asociados habitualmente a la enfermedad subyacente. La mayoría se produjo con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo y con cladribina. Se observaron inflamación y/o dolor en el lugar de inyección con la administración subcutánea del medicamento del estudio. Los pacientes tratados con cladribina tuvieron una incidencia mayor de infección de las vías respiratorias superiores, púrpura, hipertensión y debilidad muscular que los tratados con el placebo; la diferencia en la incidencia de debilidad muscular entre los grupos se debió primordialmente a los resultados obtenidos por un investigador individual. Con la excepción de la mayor incidencia de trombocitopenia después de la repetición del tratamiento (8%) en comparación con el tratamiento inicial (4%), no hubo diferencias notables en el perfil de acontecimientos adversos del tratamiento inicial con cladribina en comparación con la repetición del tratamiento en los 78 pacientes que recibieron más de un ciclo de este medicamento.

Acontecimientos adversos menos frecuentes, pero clínicamente importantes, fueron los relacionados con mielodipresión y deterioro de la función inmunitaria (neumonía, anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia, infecciones por herpes simple y herpes zóster), y se produjeron exclusivamente o con una mayor incidencia e intensidad en los pacientes que recibieron una dosis acumulada de cladribina de 2,8 mg/kg o superior, sobre todo cuando la dosis total se administró en un intervalo tan breve como cuatro meses.

Uso Pediátrico

La eficacia y seguridad de LEUSTATIN en los niños no ha sido determinada. En un estudio Fase I, en la que fueron incluidos pacientes entre 1 y 21 años de edad afectados de leucemia, se administró LEUSTATIN en infusión continua intravenosa a dosis entre 3 y 10,7 mg/m²/día durante 5 días (de la mitad a dos veces la dosis recomendada para la tricoleucemia). En este estudio, la toxicidad, limitante de dosis, consistió en una mielosupresión severa con neutropenia y trombocitopenia graves. A la dosis más alta (10,7 mg/m²/día), 3 de los 7 pacientes desarrollaron mielosupresión irreversible e infecciones mortales generalizadas de origen fúngico o bacteriano. En este estudio no se observó ninguna toxicidad específica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Durante el estudio de Fase I, que incluyó a 31 pacientes, se observó nefrotoxicidad aguda, aparición tardía de neurotoxicidad, supresión severa de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia y síntomas gastrointestinales, en los pacientes que recibían dosis altas (entre 4 y 9 veces la dosis recomendada para el tratamiento de la tricoleucemia) de LEUSTATIN entre 7 y 14 días, en conjunto con ciclofosfamida e irradiación total del cuerpo (como preparación a un trasplante de médula ósea).

Seis (6) pacientes (19%) desarrollaron manifestaciones de disfunción o insuficiencia renal aguda (tales como acidosis, anuria, elevación de la creatinina sérica, etc.) entre 7 y 13 días después de haber iniciado el tratamiento con LEUSTATIN, cinco (5) de los seis (6) pacientes afectados requirieron diálisis. La insuficiencia renal fue reversible en dos (2) de estos pacientes. En la autopsia se confirmó la existencia de daños a nivel tubular en dos (2) de los cuatro (4) pacientes cuya función renal no se había recuperado en el momento de su muerte. Algunos de estos pacientes también habían sido tratados con otras medicaciones con potencial nefrotóxico conocido.

Once (11) pacientes (35%) experimentaron aparición tardía de toxicidad neurológica. En la mayoría de ellos esta manifestación estuvo caracterizada por debilidad motora progresiva de carácter irreversible de las extremidades inferiores o superiores, o de ambas, (paraparesia/cuadriparesia), presentada entre 35 y 84 días después de haber iniciado el tratamiento con dosis altas.

A los niveles de dosis más elevados se observó polineuropatía periférica axonal en un estudio a dosis escaladas (aproximadamente 4 veces la dosis recomendada para la Tricoleucemia) en pacientes que no estaban recibiendo ciclofosfamida o radiación corporal total.

Las pruebas neurológicas no invasivas fueron coherentes con la alteración de la desmielinización. Los signos y síntomas de sobredosis consisten en náuseas, vómitos, diarrea, depresión grave de la médula ósea (con anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia) y síndromes de Guillain- Barré y Brown Sequard. Se han descrito neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en algunos pacientes tratados con una dosis ≥ 4 veces superior a la pauta recomendada para la tricoleucemia.

No se conoce un antídoto específico. No se sabe si el medicamento se puede eliminar mediante diálisis o hemofiltración. El tratamiento de una sobredosificación consiste en la discontinuación inmediata del tratamiento con LEUSTATIN, una observación cuidadosa y unas medidas de soporte apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, tratamiento antiinfeccioso, etc.). Hay que vigilar los parámetros hematológicos de los pacientes que reciben una sobredosis de cladribina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

LEUSTATIN, un nucleósido análogo de la purina, es un agente antineoplásico sintético.

Resistencia y Sensibilidad Celular: La toxicidad selectiva de la cladribina (2-CdA) sobre ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos normales y malignos, está basada en las actividades relativas de la desoxicitidina-quinasa y de la desoxinucleotidasa. Cladribina atraviesa de forma pasiva la membrana celular. En las células con una alta proporción de desoxicitidina-quinasa en relación a la desoxinucleotidasa, se fosforila mediante la desoxicitidina-quinasa pasando a 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Dado que el 2-CdA es resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa y a la poca concentración de desoxinucleotidasa existente en los linfocitos y monocitos, el 2-CdAMP se acumula intracelularmente y posteriormente es transformado en desoxinucleótido trifosfato activo, 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina trifosfato (2-CdATP). Se presume que las células con una alta concentración de desoxicitidina quinasa y con una baja concentración de desoxinucleotidasa serán destruidas de forma selectiva por la cladribina como desoxinucleótidos tóxicos acumulados intracelularmente.

Las células que contienen altas concentraciones de desoxinucleótidos son incapaces de regenerar de forma apropiada las roturas de una de las cadenas de ADN. Los extremos rotos del ADN activan la poli-(ADP-ribosa) polimerasa, produciendo la depleción del dinucleótido de ADN y del ATP, y la alteración del metabolismo celular. Asimismo, se ha comprobado que 2-CdATP se incorporan al ADN de las células en división, causando alteraciones en la síntesis del ADN. LEUSTATIN puede distinguirse de los otros agentes quimioterápicos que afectan al metabolismo de la purina, en que éste es citotóxico tanto para los linfocitos en división y quiescentes, como para los monocitos, y en que inhibe tanto la síntesis como la regeneración del ADN.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En un estudio, 17 pacientes afectados por la tricoleucemia y con función renal normal, que fueron tratados con el régimen recomendado de 0,09 mg/kg/día de LEUSTATIN durante 7 días, mediante infusión continua intravenosa, se estimó que la media de la concentración sérica constante era de 5,7 ng/ml con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 663,5 ml/h/kg.

Se ha informado de que las concentraciones en plasma disminuyen multi-exponencialmente después de la infusión intravenosa, con una semivida media terminal comprendida entre aproximadamente 3-22 horas. En general, el volumen de distribución aparente de la cladribina es muy amplio (una media aproximada de 9 l/kg), lo que indica la amplia distribución de la cladribina en los tejidos corporales. Se ha informado, que la vida media de la cladribina en las células de la leucemia ha sido de 23 horas.

Existe poca información disponible sobre el metabolismo o la vía de eliminación de la cladribina en humanos. En base a los datos en animales, es de esperar que cladribina sufra un aclaramiento renal. Sin embargo, no están disponibles datos sobre la contribución del aclaramiento renal al aclaramiento total del organismo. No se ha investigado en humanos, el efecto de un daño renal o hepático sobre la eliminación de la cladribina.

Cladribina penetra en el fluido cerebroespinal. Un informe indica que las concentraciones son de aproximadamente un 25% de las plasmáticas.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio.

Agua para preparaciones inyectables.

Ácido fosfórico o/y fosfato sódico dibásico E339 (se añade para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades

Dado la escasez de datos existentes sobre compatibilidad, se aconseja utilizar los diluyentes y los sistemas de infusión recomendados.

Las soluciones que contienen LEUSTATIN no deben mezclarse con otros fármacos o aditivos intravenosos, ni deben administrarse de forma simultánea en infusión a través de una vía intravenosa común, ya que no se han realizado pruebas de compatibilidad.

Si se utilizara la misma vía intravenosa para una infusión secuencial de varios fármacos distintos, esta vía debe ser lavada con un diluyente compatible antes y después de la infusión de LEUSTATIN (ver sección 6.6 Instrucciones de uso y manipulación).

No se recomienda utilizar la dextrosa al 5% como diluyente, debido a que incrementa la degradación de la Cladribina.

6.3 Periodo de validez

LEUSTATIN es estable hasta la fecha de caducidad indicada en el envase, cuando se almacena en condiciones adecuadas de refrigeración entre 2° y 8° C , protegido de la luz, y en viales cerrados. La congelación no estropea la solución. En caso de congelación, debe descongelarse de forma natural a temperatura ambiente. LEUSTATIN NO DEBE calentarse ni meterse al microondas. Si una vez descongelado se vuelve a poner en el frigorífico, el vial de LEUSTATIN es estable hasta su fecha de caducidad. NO DEBE volver a congelarse.

Una vez diluidas, las soluciones que contienen LEUSTATIN deben administrarse inmediatamente, o almacenarse en el frigorífico entre 2° y 8° C antes de su administración, durante un período no superior a 8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

LEUSTATIN se suministra como una solución isotónica estéril, libre de conservantes, que contiene 10 mg (1 mg/ml) de Cladribina (10 ml) en un vial de cristal de roca de 10 ml, para una sola administración.

Envase conteniendo 7 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Los fármacos para administración parenteral deben ser examinados visualmente antes de su administración por si tuvieran partículas o si se hubieran decolorado, siempre que la solución o el envase lo permitan. Cuando LEUSTATIN se expone a bajas temperaturas, puede presentar precipitados; ésto puede solucionarse dejando que la solución se atempere a temperatura ambiente y

agitándola enérgicamente. LEUSTATIN NO DEBE CALENTARSE, NI INTRODUCIRSE EN EL MICROONDAS.

Debe tenerse cuidado en asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Una vez diluidas, las soluciones de LEUSTATIN deben administrarse inmediatamente o almacenarse en el frigorífico entre 2° y 8° C antes de su administración durante un período no superior a 8 horas. Los viales de LEUSTATIN son para una sola administración. La parte de la inyección que no se utilice debe ser desechada de forma apropiada.

Los posibles riesgos asociados con los agentes citotóxicos están suficientemente demostrados, por lo que en el momento de manipular, preparar y administrar LEUSTATIN, se deben tomar las correspondientes precauciones. Se recomienda utilizar guantes desechables y ropa protectora. En caso que la piel o membranas mucosas entraran en contacto con LEUSTATIN, la superficie afectada debe ser lavada inmediatamente con abundante agua.

Tricoleucemia:

Preparación de una dosis única diaria para la administración intravenosa: previo a cada infusión diaria y previo a la introducción en la bolsa de infusión, LEUSTATIN debe de atravesar un filtro estéril desechable e hidrofílico para jeringa de 0,22 µm.

Añadir la dosis calculada (0,09 mg/kg ó 0,09 ml/kg) de LEUSTATIN a través del filtro estéril a una bolsa de infusión que contenga entre 100 y 500 ml de Cloruro de Sodio al 0,9% para inyección, Ph. Eur. La infusión debe hacerse de forma continua durante 24 horas. Debe repetirse todos los días durante un total de 7 días consecutivos.

No se recomienda el uso de dextrosa al 5% como diluyente, debido a que incrementa la degradación de la Cladribina.

Los aditivos utilizados en la mezcla de LEUSTATIN son física y químicamente estables durante 24 horas como mínimo, siempre que se mantengan a temperatura ambiente, en un lugar normal con luz fluorescente, y en la mayoría de los envases de PVC que habitualmente se utilizan para las infusiones.

LLC:

Preparación de una dosis única diaria para la administración intravenosa: previo a cada infusión diaria y previo a la introducción en la bolsa de infusión, LEUSTATIN debe de atravesar un filtro estéril desechable e hidrofílico para jeringa de 0,22 µm.

Añadir la dosis calculada (0,12 mg/kg ó 4,8 mg/m²) de LEUSTATIN a través del filtro estéril a una bolsa de infusión que contenga entre 100 y 500 ml de Cloruro de Sodio al 0,9%, Ph. Eur. La infusión debe hacerse de forma continua durante 2 horas. Debe repetirse diariamente durante un total de 5 días consecutivos. **No se recomienda el uso de dextrosa al 5 % como diluyente, debido a que incrementa la degradación de la Cladribina.**

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Pharma, S.L.
Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones - 28042 Madrid España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro AEMPS: 61.380

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

28/Julio/1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018