

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LEUSTATIN 2 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2 mg de cladribina (2-CdA). Cada vial contiene 10 mg de cladribina en 5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente e incolora.

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

El tratamiento con Leustatin debe ser iniciado por un médico cualificado con experiencia en quimioterapia del cáncer.

Posología

La posología recomendada para la leucemia de células pilosas consiste en un único ciclo de Leustatin en el que se administra una dosis diaria de 0,14 mg/kg de peso corporal mediante inyección en bolo subcutáneo, durante cinco días consecutivos.

La posología recomendada para la de leucemia linfocítica crónica de las células B consiste en un único ciclo de Leustatin en el que se administra una dosis diaria de 0,1 mg/kg de peso corporal mediante inyección en bolo subcutáneo, durante cinco días consecutivos.

No se recomienda ninguna desviación de la posología antes indicada.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en personas mayores de 65 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada únicamente deben ser tratados después de ser evaluados de forma individual y tras una adecuada valoración de los recuentos sanguíneos y de la función renal y hepática. El riesgo exige una evaluación individual de cada caso (ver sección 4.4).

Insuficiencias renales o hepáticas

No se dispone de datos sobre el uso de Leustatin en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Leustatin está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh > 6) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Leustatin está contraindicado en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Forma de administración

Leustatin se suministra como una solución inyectable lista para usar. La dosis recomendada se extrae directamente mediante una jeringa y se inyecta como una inyección en bolo, por vía subcutánea, sin diluir. Antes de su administración, Leustatin debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración. Antes de su administración, Leustatin debe calentarse a temperatura ambiente.

Autoadministración por el paciente

El paciente puede autoadministrarse Leustatin. Se deben proporcionar las instrucciones y la formación adecuadas a los pacientes. El prospecto contiene instrucciones detalladas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina \leq 50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh > 6) (ver también sección 4.4).
- Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cladribina es un potente agente antineoplásico con un potencial para causar efectos secundarios. Cladribina 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 cladribina, 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).

En el tratamiento secundario de la leucemia linfocítica crónica de células B, cladribina 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 cladribina. 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 allopurinol 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.

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 cladribina 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 cladribina.** 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 cladribina, 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 cladribina 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 cladribina. (ver sección 4.8).

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 cladribina.

Neurotoxicidad

Se ha reportado toxicidad neurológica grave (que incluía paraparesia y cuadriparésis irreversibles) en pacientes que reciben cladribina 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).

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 cladribina 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 y 4.9).

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 $1.500 \times 10^6/l$ 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 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 medula 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 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 cladribina que eviten ser padres hasta 6 meses después de la última dosis de cladribina (ver sección 4.6).

Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de cladribina 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 $10,7 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

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

La cladribina causa malformaciones congénitas graves si se administra durante el embarazo. Los estudios en animales y los estudios *in vitro* con líneas celulares humanas demostraron la teratogenia y la mutagenia de la cladribina. La cladribina está contraindicada en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. En caso de embarazo durante el tratamiento con cladribina, se les debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Datos limitados de informes de casos han mostrado que cladribina se excreta en la leche materna. Todavía no se ha establecido bien la cantidad. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cladribina y durante 6 meses después de la última dosis de cladribina.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la cladribina sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de toxicidad realizado en monos *Cynomolgus*, se ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de las células que se generan rápidamente, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad en los seres humanos. Podría esperarse que los fármacos antineoplásicos, como la cladribina, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas, tengan efectos adversos sobre la gametogénesis en los seres humanos (ver sección 5.3).

Los hombres en tratamiento con cladribina deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 3 meses después de la última dosis de cladribina y buscar asesoramiento sobre la criopreservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad debido al tratamiento con cladribina (ver sección 4.4).

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 cladribina

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 cladribina 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Shock séptico ^a	Infecciones oportunistas ^a	

Neoplasias		Neoplasia maligna secundaria ^{a,l} , Neoplasia hematológica primaria ^{a,l}		
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 conciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,d}	
Trastornos oculares		Conjuntivitis ^a		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, Isquemia miocárdica, Soplo cardíaco		Fallo cardíaco, 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 cladribina, 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 cladribina:

Neoplasias: Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como cladribina, 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 $766/\mu l$. El nadir del recuento medio de CD4, que se produjo 4 a 6 meses después del tratamiento, fue de $272/\mu l$. Quince meses después del tratamiento, el recuento medio de CD4 se mantenía por debajo de $500/\mu l$. 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 cladribina.

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 $40^{\circ}C$). 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.

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 cladribina.

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, ≥ 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 cladribina 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ 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 cladribina ^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 conciencia ^a , Toxicidad neurológica ^{a,d}
Trastornos oculares			Conjuntivitis ^a
Trastornos cardíacos		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 cladribina, 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 cladribina:

Neoplasias: Como consecuencia de la inmunodepresión prolongada asociada al uso de análogos de los nucleósidos como cladribina, 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 al 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, hipertonía 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 mielodepresión 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 cladribina 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).

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.

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 sobredosisificación 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: Agentes antineoplásicos, Antimetabolitos, Análogos de la purina, código ATC: L01BB04.

La cladribina, un nucleósido análogo de la purina que actúa como un antimetabolito, es un agente antineoplásico sintético. La sustitución única de un átomo de hidrógeno por cloro en la posición 2 distingue la cladribina de su homólogo natural, la 2'-desoxiadenosina, y hace que la molécula sea resistente a la desaminación por adenosina desaminasa

Mecanismo de acción

La cladribina es un profármaco rápidamente absorbido por las células después de su administración parenteral, y se fosforila intracelularmente en el nucleótido activo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) por la desoxicitidina cinasa (dCK). Se observa una acumulación del CdATP activo sobre todo en células con una elevada actividad dCK y baja desoxinucleotidasa, en particular en los linfocitos y otras células hematopoyéticas. La citotoxicidad de la cladribina depende de la dosis. Los tejidos no hematológicos no parecen verse afectados, lo que explica la baja incidencia de toxicidad no hematológica de cladribina.

A diferencia de otros análogos nucleósidos, la cladribina es tóxica para las células de proliferación rápida y para las células en reposo. No pudo observarse ningún efecto citotóxico de la cladribina en líneas celulares de tumores sólidos. El mecanismo de acción de la cladribina se atribuye a la incorporación de CdATP en las hebras de ADN: la síntesis de nuevo ADN en las células en división es bloqueada, y el mecanismo de reparación del ADN se inhibe. Esto provoca una acumulación de hebras rotas de ADN y una disminución de las concentraciones de NAD (nicotinamida adenina dinucleótida) y de ATP, incluso en las células en reposo. Además, el CdATP inhibe la ribonucleótido reductasa, la enzima responsable de la conversión de ribonucleóticos en desoxirribonucleótidos. Se produce muerte celular por agotamiento de energía y por apoptosis.

Eficacia clínica

En el ensayo clínico en que se usó Leustatin por vía subcutánea, 63 pacientes con tricoleucemia (33 pacientes recién diagnosticados y 30 pacientes con enfermedad recidivada o progresiva) recibieron tratamiento. La tasa de respuesta total fue del 97% con remisión duradera y el 73% de los pacientes se mantuvieron en remisión completa después de un periodo de seguimiento de cuatro años.

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 deoxicitidina-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. La cladribina 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

Absorción

La cladribina muestra una biodisponibilidad completa después de su administración parenteral; los valores medios situados bajo la curva concentración - tiempo (AUC) en el plasma son comparables después de la perfusión intravenosa de 2 horas continua o intermitente o después de una inyección subcutánea.

Distribución

Después de una inyección en bolo por vía subcutánea de una dosis de 0,14 mg/kg de cladribina, se alcanza una Cmáx de 91 ng/ml, en promedio, al cabo de sólo 20 minutos. En otro estudio, con una dosis de 0,10 mg/kg de peso corporal/día, la concentración plasmática máxima Cmáx después de una perfusión intravenosa continua fue de 5,1 ng/ml (tmáx: 12 horas) comparada con 51 ng/ml después de una inyección en bolo subcutáneo (tmáx: 25 minutos).

La concentración intracelular de cladribina supera en 128 a 375 veces a su concentración plasmática.

El volumen de distribución medio de la cladribina es de 9,2 l/kg. La unión de la cladribina a la proteína plasmática constituye una media del 25%, con una importante variación interindividual (5 al 50%).

Biotransformación

El profármaco cladribina sufre un metabolismo intracelular, sobre todo por la desoxicitidina cinasa, transformándose en 2-clorodesoxiadenosina-5'-monofosfato, que luego es fosforilado al difosfato por la nucleósido monofosfato cinasa, y en su metabolito activo, el 2-clorodesoxiadenosina-5' -trifosfato (CdATP), por la nucleósido difosfato cinasa.

Eliminación

Los estudios farmacocinéticos realizados en humanos demostraron que la curva de concentración plasmática de la cladribina se ajusta a un modelo bicompartmental o tricompartmental con semividas α y β medias de 35 minutos y 6,7 horas, respectivamente. La disminución biexponencial de la concentración sérica de cladribina después de la inyección en bolo subcutáneo es comparable a los parámetros de eliminación que se observan después de una perfusión intravenosa de 2 horas: semivida inicial y terminal de aproximadamente 2 horas y 11 horas, respectivamente. El tiempo de retención intracelular de los nucleótidos de cladribina *in vivo* se prolonga claramente en comparación con el tiempo de retención en el plasma: en las células leucémicas se midieron semividas t_{1/2} iniciales de 15 horas y luego de más de 30 horas.

La cladribina es eliminada fundamentalmente por los riñones. La excreción renal de la cladribina no metabolizada se produce en 24 horas y representa el 15% de la dosis después de su administración intravenosa de 2 horas o el 18% después de inyección subcutánea. El destino de la porción restante se desconoce. La depuración plasmática media es de 794 ml/min después de perfusión intravenosa y de 814 ml/min después de inyección en bolo subcutáneo, con una dosis de 0,10 mg/kg de peso corporal/día.

Insuficiencia renal y hepática

No se conocen estudios sobre el uso de la cladribina en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver también las secciones 4.2 y 4.4). La experiencia clínica es muy limitada y no se dispone de datos fiables sobre la seguridad de Leustatin. Leustatin está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave o con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.3).

Uso pediátrico

No se ha investigado el uso de Leustatin en niños (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada deben recibir tratamiento después de una evaluación individual y una adecuada valoración de los recuentos sanguíneos y de las funciones renal y hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La cladribina presenta una toxicidad aguda moderada en ratones, con una LD₅₀ de 150 mg/kg con administración intraperitoneal.

En estudios con perfusión intravenosa continua de 7 a 14 días de duración, llevados a cabo en monos *Cynomolgus*, los órganos objetivo fueron el sistema inmunológico ($\geq 0,3$ mg/kg/día), la médula ósea, la piel, las mucosas, el sistema nervioso y los testículos ($\geq 0,6$ mg/kg/día) y los riñones (≥ 1 mg/kg/día). Salvo en los casos fatales, quedó demostrado que la mayoría o todos estos efectos se revertían lentamente después de que cesaba la exposición al medicamento.

La cladribina es teratógena en ratones (a dosis de 1,5 a 3,0 mg/kg/día, administradas en el 6º a 15º días de gestación). Se constataron efectos en la osificación esternal con dosis 1,5 y 3,0 mg/kg/día. Se observó un aumento de la reabsorción, un menor tamaño de las crías, disminución de los pesos fetales y mayor número de malformaciones fetales de la cabeza, el tronco y las extremidades con dosis de 3,0 mg/kg/día. En los conejos, la cladribina es teratógena en dosis de 3,0 mg/kg/día (administradas en los días de gestación 7–19). A esta dosis se constataron anomalías graves de las extremidades y una disminución considerable del peso medio fetal. Una osificación reducida se observó con una dosis de 1,0 mg/kg/día.

Carcinogénesis/mutagénesis

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la cladribina. Sobre la base de los datos disponibles no es posible evaluar el riesgo carcinogénico de la cladribina para los humanos.

La cladribina es un medicamento citotóxico con efecto mutagénico en células de mamíferos cultivadas. La cladribina se incorpora en las hebras de ADN e inhibe la síntesis y reparación del ADN. La exposición a la cladribina induce una fragmentación del ADN y la muerte celular en diferentes células y líneas celulares normales y leucémicas en concentraciones de 5 nM a 20 µM.

Fertilidad

No se han estudiado en animales los efectos de la cladribina sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de toxicidad llevado a cabo en monos *Cynomolgus* se ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de las células de generación rápida, entre ellas, las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad humana. Cabe esperar que los medicamentos antineoplásicos como la cladribina, que interfieren en la síntesis de ADN, ARN y proteínas, puedan tener efectos adversos sobre la gametogénesis humana (ver las secciones 4.4 y 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Leustatin no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente, siempre y cuando la apertura del vial excluya el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se usa inmediatamente, el usuario es responsable de la duración y las condiciones de conservación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, de 10 ml, con tapón de goma (bromobutilo) protegido por una cápsula de cierre de aluminio.

Los envases contienen 1 o 5 viales con 5 ml de solución cada una.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos de manipulación y eliminación indicados para medicamentos antineoplásicos. Los medicamentos citotóxicos deben manipularse con precaución. Evitar el contacto por mujeres embarazadas.

Se recomienda el uso de guantes desechables y de ropa protectora cuando se manipula, se prepara y se administra Leustatin. Si Leustatin entra en contacto con la piel o las mucosas, lavar inmediatamente la zona afectada con abundante agua.

Antes de ser administrados, los medicamentos de administración por vía parenteral deben inspeccionarse visualmente para comprobar si contienen partículas o hay decoloración.

Los viales son para un único uso. La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 Copenhagen S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.544

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

Septiembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.es/>).