FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LITAK 10 mg/5mL 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 la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS
19 JUL 2021
Firma Profesional

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyección.

Solución transparente e incolora.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LITAK está indicado para el tratamiento de la leucemia de células velludas (tricoleucemia) ~~y como tratamiento de segunda línea para pacientes con enfermedades linfoproliferativas refractarias de bajo grado (linfoma folicular y difuso no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenström)).~~

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Un médico calificado con experiencia en quimioterapia para el cáncer debe iniciar la terapia con LITAK.

LITAK se administra como inyección subcutánea o infusión intravenosa.

Leucemia de células velludas
La posología recomendada para la leucemia de células velludas es de un solo ciclo a 0,14 mg/kg/día administrada en forma de bolo subcutáneo durante 5 días consecutivos.
Como alternativa se puede administrar un ciclo único a 0,1 mg/kg/día en 7 días consecutivos como infusión intravenosa continua.

~~*Linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenström)*~~
~~La dosis recomendada consiste en una inyección subcutánea en bolo de 0,1 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, que se repite cada mes. La experiencia con dosis superiores a 3 ciclos es limitada.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

renal y hepática presunta o manifiesta. Los pacientes con infección activa deben ser tratados por la condición subyacente antes de recibir la terapia con LITAK. Aunque la profilaxis antiinfecciosa generalmente no se recomienda, puede ser beneficiosa para los pacientes inmunocomprometidos antes del tratamiento con LITAK o para los pacientes con una agranulocitosis preexistente.
Si se produce una toxicidad severa, el médico debe considerar la posibilidad de retrasar o interrumpir la terapia con el medicamento hasta que se resuelvan las complicaciones graves. En caso de infecciones, se debe iniciar un tratamiento antibiótico según sea necesario.

Se recomienda que los pacientes que reciben cladribina reciban componentes/productos sanguíneos celulares irradiados para prevenir la enfermedad injerto-contra huésped relacionada con la transfusión (Ta GVHD).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos de LMP, incluyendo casos fatales, con cladribina. La LMP se informó luego de seis meses a varios años después del tratamiento con cladribina. Se ha reportado una asociación con linfopenia prolongada en varios de estos casos. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran.
La evaluación sugerida para la LMP incluye una consulta de neurología, imágenes por resonancia magnética del cerebro y análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN del virus de la CG (VCM) por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o una biopsia cerebral con pruebas para la VCM. Una PCR JCV negativa no excluye la PML. Es posible que se justifique un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo. Los pacientes con sospecha de LMP no deben recibir tratamiento adicional con cladribina.

Segundas neoplasias malignas
Al igual que otros análogos de nucleósidos, el tratamiento con cladribina se asocia con mielosupresión e inmunosupresión profunda y prolongada. El tratamiento con estos agentes está asociado con la aparición de segundas neoplasias malignas. Se espera que se produzcan malignidades secundarias en pacientes con leucemia de células velludas. Su frecuencia varía ampliamente, oscilando entre el 2% y el 21%. El riesgo máximo es de 2 años después del diagnóstico con una mediana entre 40 y 66 meses. Las frecuencias acumulativas de la segunda neoplasia son de 5%, 10 12% y 13 14% después de 5, 10 y 15 años respectivamente después del diagnóstico de leucemia de células velludas. Después de la cladribina, la incidencia de segundas neoplasias malignas varía de 0% a 9,5% después de un período medio de observación de 2,8 a 8,5 años. La frecuencia de la segunda neoplasia tras el tratamiento con LITAK fue del 3,4% en los 232 pacientes con leucemia de células velludas tratados, durante un período de 10 años. La incidencia más alta de la segunda neoplasia maligna con LITAK fue del 6,5% después de una mediana de seguimiento de 8,4 años. Por lo tanto, los pacientes tratados con cladribina deben ser monitoreados regularmente.

Toxicidad hematológica
Durante el primer mes después del tratamiento, la mielosupresión es más notable y se pueden requerir transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas. Los pacientes con síntomas de depresión de la médula ósea deben ser tratados con precaución, ya que se debe anticipar una mayor supresión de la función de la médula ósea. Los riesgos y beneficios terapéuticos deben evaluarse cuidadosamente en pacientes con infecciones activas o presuntas. El riesgo de mielotoxicidad grave e inmunosupresión de larga duración aumenta en pacientes con una infiltración de médula ósea relacionada con una enfermedad o con un tratamiento previo de mielosupresión. En estos casos es necesario reducir la dosis y realizar un seguimiento regular del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

reveló resistencia cruzada entre LITAK y la mostaza nitrogenada (clormetina); en el caso de la citarabina, un autor ha descrito una reacción cruzada *in vivo* sin pérdida de actividad.

Debido al metabolismo intracelular similar, puede ocurrir resistencia cruzada con otros análogos de nucleósidos, como la fludarabina o la 2' -desoxicoformicina. Por lo tanto, no se aconseja la administración simultánea de análogos de nucleósidos con LITAK.

Se ha demostrado que los corticoesteroides aumentan el riesgo de infecciones severas cuando se usan en combinación con LITAK y no debieran administrarse de manera concomitante con LITAK.

Dado que pueden esperarse interacciones con medicamentos que experimentan fosforilación intracelular, como los agentes antivirales, o con inhibidores de la captación de adenosina, no se recomienda su uso concomitante con LITAK.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Al ser un antimetabolito, LITAK puede causar graves defectos de nacimiento cuando se administra durante el embarazo. Estudios en animales y estudios *in vitro* con líneas celulares humanas demostraron la teratogenicidad y mutagenicidad de LITAK. Por lo tanto, LITAK está contraindicado en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LITAK y durante 6 meses después de la última dosis de LITAK. En caso de embarazo durante la terapia con LITAK, las mujeres deben ser informadas sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si LITAK se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con LITAK y durante 6 meses después de la última dosis de LITAK.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de LITAK sobre la fertilidad. Sin embargo, un estudio de toxicidad realizado con monos cynomolgus ha demostrado que LITAK suprime la maduración de células de rápida generación, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad humana. Dado que los agentes antineoplásicos como el LITAK interfieren con el ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, se pueden esperar efectos adversos sobre la gametogénesis humana.

A los hombres que reciben tratamiento con LITAK se les debe aconsejar que no engendren un hijo hasta 6 meses después del tratamiento y que busquen asesoramiento sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con LITAK.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

LITAK tiene gran influencia sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. En caso de que ocurran ciertas reacciones adversas con un impacto potencial en el rendimiento (por ejemplo, mareos, muy comunes, o somnolencia, que pueden ocurrir debido a la anemia, que es muy común), se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni usen máquinas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infecciones * (por ej., neumonía *, septicemia *)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes: Neoplasias malignas secundarias * Raras: Síndrome de lisis tumoral *
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy frecuentes: pancitopenia/mielosupresión *, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia Poco frecuentes: anemia hemolítica * Raras: hipereosinofilia Muy raras: amiloidosis
Trastornos del sistema inmunitario	Muy frecuentes: inmunosupresión * Raras: Enfermedad crónica de injerto contra huésped *
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes: disminución del apetito Poco frecuentes: caquexia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea, mareos Frecuentes: insomnia, ansiedad Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, letargia, polineuropatía, confusion, ataxia Raras: apoplejía, trastornos neurológicos del habla y deglución Muy raras: depression, ataque epiléptico
Trastornos oculares	Poco frecuentes: conjuntivitis Muy raras: blefaritis
Trastornos cardíacos	Frecuentes: taquicardia, murmullos cardíacos, hipotensión, epistaxis, isquemia miocárdica * Raras: Insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: púrpura Frecuentes: petequias, hemorragias * Poco frecuentes: flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: sonidos anormales al respirar, sonidos anormales en el tórax, tos Frecuentes: disnea, infiltrados pulmonares intersticiales debidos en su mayoría a etiología infecciosa, mucositis Poco frecuentes: faringitis Muy raras: embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea Frecuentes: dolor gastrointestinal, flatulencia Raras: íleo
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: aumentos reversible, en su mayoría leves, de la bilirrubina y transaminasas Raras: insuficiencia hepática Muy raras: colecistitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes: erupción, exantema localizado, diaforesis Frecuentes: prurito, dolor en la piel, eritema, urticaria Raras: Sindrome de Stevens-Johnson/Sindrome de Lyell

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacciones adversas serias raras

Es rara la aparición de reacciones adversas serias tales como íleo, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca, apoplejía, trastornos neurológicos del habla y deglución, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, enfermedad injerto contra huésped relacionada con la transfusión, síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de Lyell (necrolisis tóxica epidérmica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (con erupción cutánea eritematosa, prurito y edema facial).

Resultado Fatal

La mayoría de las muertes relacionadas con el medicamento se deben a complicaciones infecciosas. Otros casos raros con resultados fatales, reportados en asociación con la quimioterapia LITAK, fueron una segunda neoplasia maligna, infartos cerebrovasculares y cardiovasculares, enfermedades del injerto contra el huésped causadas por transfusiones múltiples de sangre no irradiada, así como el síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, acidosis metabólica, e insuficiencia renal aguda.

Informe de reacciones adversas sospechosas

Es importante el informe de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa a través el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR Chile, enviando un correo electrónico a farmacovigilanciachile@gador.cl.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que se observan con frecuencia son náuseas, vómitos, diarrea, depresión severa de la médula ósea (incluyendo anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, así como toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia), síndrome de Guillain-Barré, y síndrome de Brown-Séquard. Se ha descrito neuro- y nefrotoxicidad aguda e irreversible en pacientes individuales tratados con una dosis que fue ≥ 4 veces mayor que el régimen recomendado para la leucemia de células velludas.

No existe un antídoto específico. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación cuidadosa y el inicio de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, tratamiento antiinfeccioso, etc.) son el tratamiento indicado para la sobredosis de cladribina. Los pacientes que han recibido una sobredosis de cladribina deben monitorearse hematológicamente por al menos cuatro semanas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

La cladribina es un análogo del nucleósido purina que actúa como un antimetabolito. La única sustitución del hidrógeno por cloro en la posición 2 distingue a la cladribina de su contraparte natural, la 2'-desoxiadenosina, y hace que la molécula sea resistente a la deaminación por la adenosina deaminasa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El volumen medio de distribución de la cladribina es de 9,2 L/kg. La unión de la cladribina a proteínas plasmáticas es del 25% en promedio, con una amplia variación interindividual (5-50%).

Biotransformación

La prodroga cladribina es metabolizada intracelularmente, predominantemente por la deoxicitidina cinasa, a 2-clorodesoxiadenosina-5'-monofosfato, es decir, fosforilada al difosfato por la nucleósido monofosfato cinasa y al metabolito activo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) por la nucleósido difosfato cinasa.

Eliminación

Los estudios farmacocinéticos en humanos mostraron que la curva de concentración plasmática de la cladribina se ajusta a un modelo de 2 o 3 compartimentos con una vida media α y β de 35 minutos y 6,7 horas, respectivamente. La vida media terminal es de 7 a 10 horas después de la administración intravenosa continua (0,1 mg/kg por día durante 7 días) y 19,5 horas después de la infusión intravenosa intermitente (0,14 mg/kg por día durante 2 h/día durante 5 días consecutivos). La disminución biexponencial de la concentración sérica de cladribina después de la inyección subcutánea en bolo es comparable a los parámetros de eliminación después de 2 horas de infusión intravenosa con una vida media inicial y terminal de aproximadamente 2 horas y 11 horas, respectivamente. El tiempo de retención intracelular de los nucleósidos de cladribina in vivo se prolonga claramente en comparación con el tiempo de retención en el plasma: se midieron vidas medias $t_{1/2}$ de inicialmente 15 horas y posteriormente más de 30 horas en células leucémicas.

La cladribina se elimina principalmente por medio de los riñones. La excreción renal de cladribina no metabolizada se produce en 24 horas y representa el 15% y el 18% de la dosis después de 2 horas de administración intravenosa y subcutánea, respectivamente. Se desconoce el destino del resto de la dosis. La depuración plasmática media es de 794 ml/min después de la infusión intravenosa y de 814 ml/min después de la inyección subcutánea en bolo a una dosis de 0,10 mg/kg de peso corporal/día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática
No existen estudios disponibles donde se use cladribina en pacientes con insuficiencia renal o hepática (véase también la sección 4.2 y sección 4.4). La experiencia clínica es muy limitada y la seguridad de LITAK en estos pacientes no está bien establecida. LITAK 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 la utilización de LITAK en niños (ver sección 4.2).

Adultos mayores
La experiencia con pacientes mayores de 65 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados mediante una evaluación individual y un control cuidadoso de los recuentos sanguíneos y de la función renal y hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6.2 Incompatibilidades

LITAK sólo debe mezclarse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% (ver sección 4.2). Se espera una degradación de la sustancia activa si se utiliza glucosa como diluyente. Si la misma vía de infusión se utiliza para la administración sucesiva de varios fármacos diferentes, las vías deben enjuagarse con un diluyente compatible antes y después de la aplicación de LITAK.

6.3 Vída útil

4 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debiera usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento del producto.

Administración intravenosa:

Una vez diluido a una concentración de 0,03 mg/mL en cloruro de sodio al 0,9%, la solución para infusión es física y químicamente estable durante 30 días a una temperatura de 4°C y 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene en el refrigerador (2°C-8°C).

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla rotulado de vidrio tipo I, transparente, con tapón de goma bromobutilo y precinto flip-of de color rojo.

Los empaques contienen 1 o 5 viales, cada uno con 5 ml de solución.
Es posible que no todos los tamaños de envase se encuentren comercializados.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación

Deben utilizarse procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de los medicamentos antineoplásicos.

Todo medicamento sin utilizar o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con las exigencias locales.

Los medicamentos citotóxicos debieran manipularse con precaución. Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con el producto.
Se recomienda el uso de guantes desechables y prendas de protección al manipular y administrar el LITAK.
Si LITAK entra en contacto con la piel o las membranas mucosas enjuague el área inmediatamente con abundante agua.
Se debe inspeccionar visualmente todo producto farmacéutico parenteral en busca de material particulado y coloración antes de la administración.
Los viales se entiende que son para uso único.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL