



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLADRIBINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimetabolitos. Análogos de la purina.

Código ATC: L01BB04.

3.1. Farmacodinamia

Nucleósido análogo de la purina, es un agente antineoplásico sintético.

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. 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.

3.2. Farmacocinética

Distribución

Su concentración plasmática en estado estacionario es alrededor de 7 ng/mL y se alcanza a 5 - 8 horas después de iniciada una perfusión de 2 horas. Una concentración plasmática máxima de 48 ng/mL se mide en promedio 112 minutos después de la perfusión.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La concentración intracelular supera en 128 a 375 veces la concentración plasmática del fármaco. El volumen de distribución medio 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 - 50%). La media de las concentraciones intratecales es del 18 - 25% de las concentraciones plasmáticas en estudios con administración intravenosa.

Biotransformación

La cladribina intracelular es metabolizada sobre todo por la deoxicitidinaquinasa en 2-clorodeoxiadenosina-5' monofosfato, que luego es fosforilado al difosfato por el nucleósido monofosfato quinasa y en su metabolito activo, el 2 clorodeoxiadenosina-5'trifosfato (CdATP), por el nucleósido difosfato quinasa.

Eliminación

En humanos la curva de concentración plasmática se ajusta a un modelo bicompartimental o tricompartmental, con semivida α y β medias de 35 minutos y 6,7 horas, respectivamente. La semivida plasmática terminal $t_{1/2}$ ascendió a 7 - 10 horas después de una administración intravenosa continua durante 7 días (0,10 mg/kg de peso corporal/día), con una media de 19,5 horas después de perfusión intravenosa intermitente de 2 horas, durante 5 días consecutivos (0,14 mg/kg de peso corporal/día). El tiempo de retención intracelular de los nucleótidos *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. 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. El destino de la porción restante se desconoce.

No se ha investigado en humanos, el efecto de un daño renal o hepático sobre la eliminación de la cladribina.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Presenta una toxicidad aguda moderada en ratones, con una LD50 de 150 mg/kg con administración intraperitoneal. En estudios con monos *Cynomolgus* en los que se le administró mediante perfusión intravenosa continua de 7 a 14 días de duración se observó que 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), revirtiéndose estos efectos después de cesar la exposición al medicamento. Cladribina es teratogénica en ratones a dosis de 1,5 - 3,0 mg/kg/día, (administradas en los días de gestación 6 -15). A esta dosis se constataron anomalías graves de las extremidades y una reducción considerable del peso medio fetal. Una osificación reducida se observó con una dosis de 1,0 mg/kg/día.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la tricoleucemia activa.

Leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) refractaria a tratamiento previo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de la tricoleucemia activa

0,09 mg/kg/día (3,6 mg/m²/día).

Leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) refractaria a tratamiento previo

0,12 mg/kg/día (4,8 mg/m²/día).

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

Como no hay suficientes datos sobre su administración en los pacientes con insuficiencias renal y/o hepática, se recomienda precaución cuando se administre el medicamento a estos pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tratamiento de la tricoleucemia activa: Diluir en solución salina 240 mL, en infusión continua IV, durante 7 días consecutivos.

Leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) refractaria a tratamiento previo: Diluir en solución salina 250 mL, en infusión IV durante 2 horas/día, durante 5 días consecutivos.

Ambos tratamientos pueden realizar un máximo de un ciclo más, con intervalo de 28 días.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥1/10.000, <1/1.000)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)
-

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Shock séptico^a

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: Neoplasia maligna secundaria^{a,l}, neoplasia hematológica primaria^{a,l}.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia hemolítica^{a,b}, anemia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Poco frecuentes: Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada^a, anemia aplásica^a, hipereosinofilia^a, síndrome mielodisplásico^a.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad^a.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Síndrome de lisis tumoral^a.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Confusión^c, ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareo.

Poco frecuentes: Depresión del nivel de conciencia^a, toxicidad neurológica^{a,d}.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis^a.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia, isquemia miocárdica, soplo cardiaco.

Raras: Fallo cardiaco, arritmia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Infiltrados intersticiales pulmonares^{a,e}, ruidos respiratorios anormales, tos, disnea^f, estertores.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Dolor abdominal^g, estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina, aumento de transaminasas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema^h.

Frecuentes: Urticaria^a, equimosis, hiperhidrosis, petequias, prurito.

Poco frecuentes: Síndrome de Stevens-Johnson^a.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgias, mialgias, dolorⁱ.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal^{a,j}.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacción en el lugar de administración^k, cansancio, fiebre.

Frecuentes: Astenia, escalofríos, disminución del apetito, malestar general, debilidad muscular, edema periférico.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: 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).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 secundaria.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Deben tomarse precauciones al administrarla después o conjuntamente con otros fármacos inmunosupresores o con efecto mielosupresor conocido.

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

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 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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El producto debe ser administrado bajo la supervisión de un médico competente que tenga experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Leucemia linfocítica crónica 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, 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).

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 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.

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 mielo supresión 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.

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

Se ha reportado toxicidad neurológica grave (que incluía paraparesia y cuadriparesia 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.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

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.

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.

Durante y después del tratamiento, debe controlarse periódicamente el perfil hematológico de los pacientes para determinar el grado de supresión hematopoyética.

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 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.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Fertilidad

Se deberá advertir a los hombres que estén siendo tratados con cladribina evitar tener familia hasta 6 meses después de la última dosis de cladribina.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras la última dosis de cladribina.

La planificación familiar deberá ser tratada con los padres adecuadamente.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes de la fórmula.
Embarazo y lactancia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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.

10.2. Tratamiento

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 el producto, una observación cuidadosa y unas medidas de soporte apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, tratamiento antiinfeccioso, etc.). Los parámetros hematológicos de los pacientes que reciben una sobredosis de cladribina deben ser monitoreados.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022