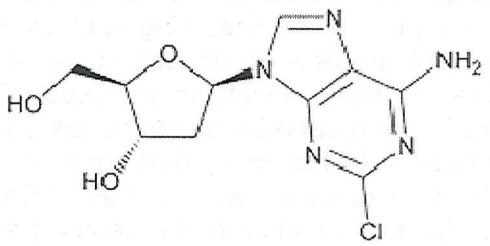
NOMBRE DEL PRODUCTO
LITAK®

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI)
Cladribina (2-CdA)

COMPOSICIÓN
Cada ml de solución contiene 2mg de cladribina (2-CdA).
Cada vialcontiene 10 mg de cladribina en 5 ml de solución.
Excipientes: c. s.

FORMA FARMACÉUTICA
Solución inyectable.
Solución transparente e incolora.

ESTRUCTURA QUÍMICA



$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$285.69

Nombre químico: 2-Chloro-2′-deoxyadenosine

CONDICIÓN DE VENTA
Venta bajo formula médica

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Subcutánea / Perfusión intravenosa

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
Lipomed AG, Suiza.

FABRICANTE
Thymoorgan Pharmazie GmbH, Alemania.

IMPORTADOR
Zonepharma S.A.S., con domicilio en Cali, Colombia

REGISTRO SANITARIO
INVIMA 2023M-0014266-R2

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas

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

La cladribina es un análogo nucleosídico de la purina que actúa como un antimetabolito. 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 LITAK 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.

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 bicompartimental o tricompartimental 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 t1/2 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 y 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.

Poblaciones especiales
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 LITAK. LITAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave o con insuficiencia hepática moderada a grave.

Uso pediátrico
No se ha investigado el uso de LITAK en niños.

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.

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 (≥ 0,3 mg/kg/día), la médula ósea, la piel, las mucosas, el sistema nervioso y los testículos (≥ 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.

INDICACIONES
LITAK está indicado para el tratamiento de la leucemia de células pilosas.
Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina <50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de child-pugh = 6). Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Litak® es un potente agente antineoplásico con efectos adversos significativos potenciales. Debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en terapia antineoplásica. *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. 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. Si no es posible establecer un diagnóstico alternativo, puede estar justificado continuar con el seguimiento y la evaluación. Los pacientes con sospecha de LMP no deben recibir más tratamiento con cladribina.
Leucemia linfocítica crónica: los pacientes con antecedente o conversión a test de Coombs positivo deben ser monitoreados cuidadosamente por ocurrencia de hemólisis.
Leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin de bajo grado: los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por riesgo de infecciones. Pacientes con infección activa deben ser

tratados por la causa subyacente antes de recibir tratamiento con Litak®. Pacientes con alta carga tumoral o quienes están considerados con alto riesgo de desarrollar hiperuricemia como resultado de erradicación tumoral deben recibir tratamiento profiláctico apropiado.

Supresión de médula ósea

La supresión de la función de la médula ósea debe ser anticipada. Ésta es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente. La supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, ha sido comúnmente observada con Litak®, especialmente a altas dosis. Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes en estudios clínicos presentaron compromiso hematológico como manifestación de leucemia de células pilosas o leucemia linfocítica crónica activa. En fases iniciales de tratamiento con Litak® se acentúa el compromiso hematológico, por lo que se recomienda proceder cuidadosamente en pacientes con compromiso severo de la función de la médula ósea por cualquier etiología, por lo cual debe anticiparse una posterior supresión de la función de la medula ósea.

Leucemia de células pilosas: durante las primeras 2 semanas después de iniciado el tratamiento, el conteo promedio de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyen para subsecuentemente aumentar hasta normalización de conteos promedio en el día 15, la semana 5 y la semana 8 respectivamente. Los efectos mielosupresores de Litak® fueron más notables durante el primer mes de tratamiento. Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos y 13% recibieron transfusiones de plaquetas durante el primer mes. Es recomendado el monitoreo hematológico cuidadoso, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con Litak®.

Leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin de bajo grado: durante los 2 primeros ciclos de terapia con Litak®, la concentración de hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos disminuyen hacia un nadir observado usualmente en el segundo ciclo. Aparentemente no se evidencia toxicidad acumulativa con la administración de ciclos adicionales. Es recomendado un monitoreo hematológico cuidadoso durante la administración de Litak®.

Neurotoxicidad

Se ha reportado neurotoxicidad severa (incluyendo paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes quienes recibieron Litak® por infusión continua a dosis altas (de 4 a 9 veces más concentración que la dosis recomendada para leucemia de células pilosas). La toxicidad neurológica parece ser dosis dependiente. Sin embargo, en casos excepcionales se ha reportado neurotoxicidad severa con la dosis recomendada. Los médicos tratantes deben considerar posponer o suspender el tratamiento si aparecen signos de neurotoxicidad.

Fiebre/infección

Leucemia de células pilosas: fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 °C) fue asociada con el uso de cladribina en aproximadamente 40 - 72% de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes. Aunque el 70% de los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos endovenosos, menos de 1/3 de los episodios febriles fueron asociados a infección documentada.

Leucemia linfocítica crónica: se reportó fiebre en 22 - 44% de los pacientes durante el ciclo 1 de terapia con Litak® y menos del 3% de los pacientes durante los ciclos subsecuentes. Cuarenta de 123 pacientes (32.5%) reportaron al menos una infección durante el ciclo 1. Las infecciones que ocurrieron en el 5% o más fueron: infección respiratoria/inflamación (8.9%), neumonía (7.3%), infección bacteriana (5.7%) e infecciones cutáneas virales (5.7%). Aproximadamente 50 - 70% de los pacientes tuvieron al menos 1 infección durante todo el periodo de estudio de 6 años incluyendo tratamiento y seguimiento.

Linfoma no Hodgkin de bajo grado: infecciones, especialmente de piel con virus del herpes y bronconeumonía han sido reportados en 23 - 48% de los pacientes durante el periodo de estudio de

4 años, incluyendo tratamiento y seguimiento. Dado que la mayoría de episodios febriles ocurrieron en pacientes neutropénicos, éstos deben ser monitoreados estrechamente durante el primer mes de tratamiento; debe iniciarse antibióticos empíricos según situación clínica. De acuerdo a los efectos mielosupresores de Litak®, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar el medicamento en pacientes con infecciones activas. Dado que la fiebre podría acompañarse de pérdidas aumentadas de fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Casos raros de síndrome de lisis tumoral se han reportado en pacientes con malignidades hematológicas de alta carga tumoral.

Efectos en la función renal y hepática
Algunos pacientes han desarrollado insuficiencia renal aguda con altas dosis de Litak®. Adicionalmente, no hay datos suficientes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencias renal y hepática. En todos los pacientes se debe monitorear la función hepática y renal.

Pruebas de laboratorio
Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico del paciente debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En pacientes con leucemia de células pilosas, el aspirado de médula ósea y biopsia deben ser realizados para confirmar la respuesta al tratamiento con Litak® después de que los conteos periféricos se hayan normalizado. Los eventos febriles deben ser investigados con pruebas de laboratorio y radiológicas adecuadas. Al igual que con otros agentes quimioterapéuticos potentes, el monitoreo de la función renal y hepática debe ser realizado, especialmente en pacientes con disfunción hepática o renal concomitante.

Carcinogénesis/mutagénesis
No se han conducido estudios de carcinogenicidad en animales con Litak®. La cladribina es mutagénica en cultivos celulares de mamíferos. La cladribina no fue mutagénica en bacterias y no indujo síntesis extemporánea de ADN en cultivos de hepatocitos de ratones.

Disminución de la fertilidad
Al administrase el medicamento de forma endovenosa se evidenció supresión de células testiculares en monos. El efecto en la fertilidad humana es desconocido.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Litak® debe administrarse con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores.

Lactancia/embarazo
Litak® es teratogénico en ratones y conejos y por ende tiene el potencial de causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas; no hay datos en humanos pero Litak® está contraindicado en embarazo. Se ha observado un aumento significativo en variaciones fetales en ratones que recibieron 1.5 mg/Kg/día (4.5 mg/m^2); aumento en la resorción, disminución del tamaño de los restos y malformaciones fetales fueron observadas en conejos que recibieron 3 mg/Kg/día (33 mg/m^2). No se evidenciaron efectos fetales en ratones con dosis de 0.5 mg/Kg/día (1.5 mg/m^2) o en conejos con dosis de 1 mg/Kg/día (11 mg/m^2). Aunque no hay evidencia de teratogenicidad en humanos con el uso de Litak®, otros medicamentos que inhiben la síntesis de ADN (ej.; metrotexate y aminopterina) han reportado ser teratogénicos en humanos. Litak® ha mostrado ser embriotóxico en ratones al recibir dosis equivalentes a las recomendadas. Se desconoce si el medicamento es excretado en la leche materna. Al poder ser excretado en leche materna y de acuerdo a su potencial de generación de efectos adversos serios en lactantes, Litak® no debe ser suministrado a mujeres en lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Dado la condición médica subyacente de los pacientes y el perfil de seguridad de Litak se debe tener cuidado cuando un paciente esté ejecutando actividades que requieran bienestar físico sustancial.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas muy frecuentes observadas en los tres ensayos clínicos principales con cladribina en 279 pacientes tratados por distintas indicaciones, y en 62 pacientes con leucemia de células pilosas (HCL) fueron mielosupresión, en especial neutropenia grave 41% (113/279), HCL en el 98% (61/62)), trombocitopenia grave (21% (58/279), HCL en el 50% (31/62)) y anemia grave (14% (21/150), HCL en el 55% (34/62)), así como inmunodepresión /linfopenia grave (63% (176/279), HCL en el 95% (59/62)), infecciones (39% (110/279), HCL en el 58% (36/62)) y fiebre (hasta el 64%).
Fiebre con cultivo negativo después del tratamiento con cladribina se produce en el 10 al 40% de los pacientes con leucemia de células pilosas (tricoleucemia) y rara vez se observa en personas con otras afecciones neoplásicas. Se describen exantemas cutáneos (2–31%) principalmente en los pacientes a los que se administran otros medicamentos de forma concomitante (antibióticos y/o alopurinol) con este tipo de acción conocida. Durante el tratamiento con cladribina se ha informado de reacciones adversas gastrointestinales como náuseas (5 al 28%), vómitos (1 al 13%) y diarreas (3 al 12%), así como fatiga (2 al 48%), cefaleas (1 al 23%) y disminución del apetito (1 al 22%). Es improbable que la cladribina cause alopecia; una alopecia leve y transitoria ha sido observada durante pocos días en 4 de 523 pacientes durante el tratamiento, pero ésta no ha podido ser claramente asociada a la cladribina.

Tabla de reacciones adversas
En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas notificadas, y clasificadas por su frecuencia y según la clasificación de órganos y sistemas. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (≥1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Puede consultarse su gravedad en la tabla siguiente.

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infecciones * (por ejemplo, neumonía *, septicemia *)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes: neoplasias malignas secundarias * Raras: síndrome de lisis tumoral *
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: pancitopenia /mielosupresión *, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia Poco frecuentes: anemia hemolítica Raras: hipereosinofilia Muy raras: amiloidosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: inmunosupresión * Raras: reacción de rechazo injerto frente a huésped *
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: disminución del apetito Poco frecuentes: caquexia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefaleas, mareos Frecuentes: insomnio, ansiedad Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, debilidad, letargo, polineuropatía, confusión, ataxia Raras: apoplejía, trastornos neurológicos del habla y de la deglución

	Muy raras: depresión, convulsiones epilépticas
Trastornos oculares	Poco frecuentes: conjuntivitis Muy raras: blefaritis
Trastornos cardiacos	Frecuentes: taquicardia, soplo cardiaco, hipotensión, epistaxis, isquemia miocárdica * Raras: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, descompensación cardiaca
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: púrpura Frecuentes: petequias, hemorragias Poco frecuentes: flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: ruidos respiratorios anormales, ruidos torácicos anormales, tos Frecuentes: dificultad para respirar, infiltrados intersticiales pulmonares de etiología principalmente 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 reversibles, principalmente leves, de la bilirrubina y las transaminasas Raras: insuficiencia hepática Muy raras: colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: erupción cutánea, exantema localizado, diaforesis Frecuentes: prurito, dolor cutáneo, eritema, urticaria Raras: síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: mialgia, artralgia, artritis, dolores óseos
Trastornos renales y urinarios	Raras: insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, fatiga, escalofríos, astenia Frecuentes: edema, malestar, dolor

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas no hematológicas

Las reacciones adversas no hematológicas son generalmente de intensidad leve a moderada. No suele ser necesario el tratamiento de las náuseas con antieméticos. Las reacciones adversas asociadas con la piel y el tejido subcutáneo son en su mayoría de leves a moderadas y transitorias, y desaparecen por lo general en un intervalo de 30 días.

Recuentos sanguíneos

Dado que los pacientes con leucemia de células pilosas evolutiva presentan generalmente recuentos sanguíneos bajos, en especial de neutrófilos, más del 90% de ellos sufren neutropenias graves transitorias (< 1,0 x 109/l). El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos ni mejora la

recuperación del número de neutrófilos ni reduce la incidencia de fiebre. Se observan trombocitopenias graves (< 50 x 109/l) en un 20% a 30% de todos los pacientes. Pueden esperarse una linfocitopenia de varios meses de duración y una inmunosupresión acompañada de un mayor riesgo de infecciones. La recuperación de los linfocitos T citotóxicos y de las células asesinas naturales exige de 3 a 12 meses. La recuperación completa de las células T auxiliares y de los linfocitos B puede llevar hasta 2 años. La cladribina induce una reducción grave y prolongada de los linfocitos T CD4+ y CD8+. En la actualidad no se tiene experiencia sobre las posibles consecuencias a largo plazo de esta inmunosupresión.

Infecciones
Se han notificado, en casos raros, linfocitopenias prolongadas y graves que, sin embargo, no pudieron asociarse a complicaciones infecciosas tardías. Las complicaciones graves muy frecuentes, en algunos casos con pronóstico mortal, son las infecciones oportunistas (por ejemplo, las causadas por *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, el virus del herpes, el citomegalovirus y las micobacterias atípicas). El cuarenta por ciento de los pacientes que fueron tratados con LITAK a una dosis de 0,7 mg/kg de peso corporal por ciclo tuvieron infecciones. Como media, estas infecciones fueron más graves que las manifestadas en el 27% de todos los pacientes que recibieron una dosis reducida de 0,5 mg/kg de peso corporal por ciclo. El 43% de los pacientes con una leucemia de células pilosas tuvo complicaciones infecciosas con una pauta de dosis estándar. Una tercera parte de esas infecciones deben considerarse como graves (por ejemplo, septicemia, neumonía). Se han notificado al menos diez casos con anemia hemolítica autoinmune aguda. Todos los pacientes fueron tratados satisfactoriamente con corticoesteroides.

Reacciones adversas graves raras
Las reacciones adversas graves como el íleo, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, descompensación cardiaca, apoplejía, trastornos neurológicos del habla y la deglución, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, reacción del injerto frente al huésped relacionada con una transfusión, síndrome de Stevens-Johnson / síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (con exantema eritematoso, prurito y edema facial) son raras.

Desenlace mortal
La mayoría de las muertes relacionadas con el medicamento se debe a complicaciones infecciosas. Otros casos raros con desenlace mortal, notificados en asociación con la quimioterapia con LITAK, fueron segundas neoplasias malignas, infartos cerebrovasculares y cardiovasculares, reacciones del injerto frente al huésped causadas por múltiples transfusiones de sangre no irradiada, así como el síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda.

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 nacional de notificación.

Posología y forma de administración
El tratamiento con LITAK 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 LITAK 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.
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.

Insuficiencias renales o hepáticas
No se dispone de datos sobre el uso de LITAK en pacientes con insuficiencia renal o hepática. LITAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh ≥ 6).

Población pediátrica
LITAK está contraindicado en pacientes menores de 18 años (ver contraindicaciones).

Forma de administración
LITAK 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, LITAK debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración. Antes de su administración, LITAK debe calentarse a temperatura ambiente.

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

Sobredosis
Los síntomas de sobredosis observados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, diarreas, depresión medular grave (incluidas 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 han descrito casos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en pacientes individuales tratados con una dosis ≥ 4 veces superior al régimen recomendado para la leucemia de células pilosas.
No existe un antídoto específico. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación atenta y la toma inmediata de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, terapia antiinfecciosa, etc.) son el tratamiento indicado en los casos de sobredosis de cladribina. Los pacientes que han recibido una sobredosis de cladribina deben ser controlados desde el punto de vista hematológico al menos durante cuatro semanas.

ABUSO Y ADICION
No existe evidencia que sugiera que el uso del medicamento induzca al abuso y/o adición.

TIEMPO DE VIDA ÚTIL
2 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.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar.

PRESENTACIONES COMERCIALES

Caja x 1 vial de 5mL y Caja x 5 viales de 5mL

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 LITAK. Si LITAK 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Acta 16 de 2014 numeral 3.1.9.2 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA.
- Human medicine European public assessment report (EPAR): Litak. 04/04/2018. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=LITAK
- Agencia española de medicamentos. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04275001/FT_04275001.pdf

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE APROBACIÓN
Dirección Técnica y de Asuntos Regulatorios	Dirección Técnica y Calidad	Gerencia Operativa	05/12/2023
W.A. Bedoya		E Mendoza	05-12-2023