

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada frasco ampolla contiene: Cladribina 10,0 mg, Cloruro de Sodio 90,0 mg, Fosfato Disódico Dodecahidratado 72,8 mg, Ácido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 7,30, Agua para inyectables c.s.p., 10,0 mL
ADVERTENCIA: INTOCEL® deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. Debe verse la supresión de la función de la médula ósea. Esto es habitualmente reversible y parece ser dosis-dependiente. Altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para Leucemia de Células Vellosas), en combinación con Ciclofosfamida y radiación corporal total, como preparación para el trasplante de médula ósea, han estado asociadas con toxicidad neurológica severa e irreversible (paraparesia/cuadríparesia) y/o insuficiencia renal aguda en el 45 % de los pacientes tratados durante 7-14 días.

DESCRIPCION: INTOCEL® es un agente antineoplásico sintético para infusión intravenosa continua, cuyo principio activo es la Cladribina (también conocida como 2-Cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina). INTOCEL® es una solución isotónica, incolora, estéril y libre de conservadores. Se encuentra disponible en frascos de 10 mg (1 mg/mL) de Cladribina, un nucleósido purínico clorado. Cada mL de INTOCEL® contiene: 1 mg del principio activo y 9 mg (0,15 mEq) de Cloruro de sodio como excipiente. El pH de la solución debe estar comprendido entre 5,5 y 8,0. La denominación química de Cladribina es 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritropentofuranosil) purina. Tiene un peso molecular de 285,7.

FARMACOLOGIA CLINICA: Resistencia celular y sensibilidad: La toxicidad selectiva de 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina hacia ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos normales y malignos, se basa en las actividades relativas de la desoxicitidina kinasa, desoxinucleotidasa y adenosina aminasa. En células con un alto índice de desoxicitidina kinasa a desoxinucleotidasa, un nucleósido purínico análogo, 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina, cruza pasivamente la membrana celular y es fosforilado por la desoxicitidina kinasa a 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina monofostato (2-CdAMP). Ya que la 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina es resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa y como existe poca desoxinucleotidasa desaminasa en linfocitos y monocitos, la 2-CdAMP se acumula intracelularmente y se convierte subsiguientemente en el desoxinucleotido trifostato activo, 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina trifostato (2-CdATP). Se postula que células con alta actividad de desoxicitidina kinasa y baja de desoxinucleotidasa serán selectivamente destruidas por 2-cloro-2'-desoxi-β-D-adenosina a medida que los desoxinucleotidos tóxicos se acumulan intracelularmente. Las células que contienen altas concentraciones de desoxinucleotidos son incapaces de reparar adecuadamente las roturas de una de las cadenas de ADN. Los extremos de las cadenas rotas de ADN activan a la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa dando como resultado la depleción de NAD y ATP y produciendo alteración en el metabolismo celular. También hay evidencia que la 2-CdATP se incorpora al ADN en células en división, dando como resultado la alteración de la síntesis de ADN. Por lo tanto, la Cladribina se diferencia de otros quimioterápicos que alteran el metabolismo purínico, en que es citotóxica para linfocitos y monocitos en fase de división activa y en fase quiescente, inhibiendo tanto la síntesis como la reparación del ADN.

FARMACOLOGIA EN HUMANOS: En una investigación clínica, se trataron 17 pacientes con Leucemia de Células Vellosas y función renal normal durante 7 días con el régimen de tratamiento recomendado para INTOCEL® (0,09 mg/kg/día) administrado por infusión intravenosa continua. Las concentraciones plasmáticas estables se estimaron en 5,7 ng/mL, con un adaramiento sistémico estimado de 663,5 mL/h/kg cuando Cladribina se administraba por infusión continua durante más de 7 días. No se observó acumulación de la droga más allá de los 7 días de tratamiento. En pacientes con Leucemia de Células Vellosas, parecería no existir relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto clínico final. En otro estudio, 8 pacientes con enfermedades hematológicas malignas recibieron una infusión de Cladribina durante dos horas (0,12 mg/kg). La concentración plasmática media al final de la infusión fue de 48 ± 19 ng/mL. En 5 de estos pacientes, la desaparición de Cladribina se podría explicar tanto por una disminución bifásica o trifásica. Para estos pacientes con función renal normal, la vida media promedio es de 4 horas. Los valores promedio para el adaramiento y volumen de distribución estables fueron de 978 ± 422 mL/h/kg y 4,52 ± 2,82 L/kg, respectivamente. Aproximadamente el 20% de Cladribina se une a las proteínas del plasma. Excepto por lo que se conoce sobre el mecanismo de toxicidad celular, no se dispone de otra información sobre el metabolismo o vía de excreción de la droga en el hombre. En un estudio piloto realizado en ratas tratadas con Cladribina radiomarcada, a una dosis de 1 mg/kg, administrada por bolo o infusión, se recuperó entre un 41 y un 44 % aproximadamente en orina en las primeras 6 horas. Sólo pequeñas cantidades de radioactividad fueron recuperadas después de las 6 horas. Menos del 1 % de la radioactividad se excretó por heces después de una dosis en bolo administrada a ratas. Los efectos del daño renal o hepático en la eliminación de Cladribina no han sido investigados en humanos. Se han realizado dos estudios abiertos con Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas en fase activa que requerían tratamiento. En un estudio llevado a cabo en Scripps Clinic and Research Foundation (Estudio A), se trataron 89 pacientes con un único curso de la droga, administrada por infusión intravenosa continua durante 7 días a una dosis de 0,09 mg/kg/día. En el estudio realizado en el M.D. Anderson Cancer Center (Estudio B), se trataron 35 pacientes con infusión intravenosa continua a una dosis comparable de 3,6 mg/m²/día. La respuesta total (RT) se definió como la desaparición de células vellosas de la sangre periférica y médula ósea y recuperación de la hemoglobina a valores de 12 g/dL, un recuento plaquetario de 100 x 10⁹/L y un recuento absoluto de neutrófilos de 1500 x 10⁶/L. Una buena respuesta parcial (BRP) requería los mismos parámetros hematológicos que la RT y que menos de un 5 % de células vellosas persistieran en la médula ósea. Una respuesta parcial (RP) requería que las células vellosas en médula ósea disminuyeran hasta por lo menos un 50 % de los valores iniciales y los mismos parámetros hematológicos que en la RT. Como recaída patológica, se definió al aumento de un 25 % en las células vellosas en médula ósea, con respecto a los valores pre-tratamiento. Como recaída clínica, se definió a la recurrencia de citopenias, específicamente descensos en los valores de hemoglobina ≥ 2 g/dL, del recuento absoluto de neutrófilos ≥ 25% o del recuento plaquetario ≥ 50000/mm³. Aquellos pacientes que reunían los criterios para una RT, pero luego se descubría que tenían células vellosas en la médula ósea (< 25 % de los niveles pre-tratamiento) fueron reclasificados como RP y no fueron considerados como RT con recaída. Entre los pacientes evaluables en cuanto a eficacia (n=106), los índices de RT en pacientes tratados con Cladribina fueron del 65 y 68% para los Estudios A y B respectivamente, produciendo un índice combinado de RT del 66 %. Los índices de respuesta global (es decir, RT + BRP + RP) fueron del 89 y 86 % en los estudios A y B respectivamente, con un índice de respuesta combinada del 88 % en los pacientes evaluables tratados con Cladribina. Empleando un análisis por intención de tratamiento (n=123) y no mostrando luego evidencia de esplenomegalia como criterio para RT (es decir, bajo no palpable en el examen físico y ≤ 13 cm en la tomografía computada), los índices de respuesta total para los estudios A y B fueron del 54 y 53 % respectivamente, dando un índice de RT combinada del 54 %. Los índices de respuesta global (RT + BRP + RP) fueron del 90 y 85 % para los Estudios A y B respectivamente, dando un índice de respuesta combinada total del 89 %.

INDICES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA DE CELULAS VELLOAS

	Respuesta Total (RT)	Respuesta global
Pacientes evaluables n = 106	66 %	88 %
Población que se intentaba tratar n = 123	54 %	89 %

En estos estudios, el 60 % de los pacientes no había recibido tratamiento quimioterápico previo para la Leucemia de Células Vellosas ni se les había practicado esplenectomía como tratamiento previo y estaban recibiendo Cladribina como tratamiento de primera línea.

El 40 % de los pacientes restantes recibieron Cladribina como tratamiento de segunda línea, habiendo sido tratados previamente con otros productos, incluyendo Interferón - alfa y/o Desoxicofurmicina.

El índice de respuesta global para pacientes sin tratamiento quimioterápico previo fue del 92 %, comparado con el 84 % para pacientes previamente tratados.

La droga es activa en pacientes previamente tratados, no obstante, el análisis retrospectivo sugiere que el porcentaje de respuesta general disminuye en los pacientes previamente tratados con esplenectomía o Desoxicofurmicina y en pacientes refractarios al Interferón-alfa.

INDICES DE RESPUESTA GLOBAL (RT + BRP + RP) AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA DE CELULAS VELLOAS

	Respuesta General (n=123)	NR + recaída
Sin quimioterapia previa	68/74 92%	6 + 4 14%
Cualquier quimioterapia anterior	41/49 84%	8 + 3 22%
Esplenectomía previa	32/41* 78%	9 + 1 24%
Tratamiento previo con Interferón	40/48 83%	8 + 3 23%
Refractarios al Interferón	6/11* 55%	5 + 2 64%
Tratamiento previo con desoxicofurmicina	3/6* 50%	3 + 1 66%

NR=No responde *p= < 0,05

Después de una declinación reversible, la normalización de los hemogramas (hemoglobina > 12,0 g/dL, plaquetas > 100 x 10⁹/L, recuento absoluto de neutrófilos > 1500 x 10⁶/L) fue alcanzada por el 92 % de los pacientes evaluables.

El tiempo medio para la normalización de los hemogramas fue de 9 semanas desde el comienzo del tratamiento (rango: 2 a 72). El tiempo medio de normalización de recuentos plaquetarios fue de 2 semanas, el tiempo medio de normalización de los recuentos absolutos de neutrófilos fue de 5 semanas y el tiempo medio de normalización de hemoglobina fue de 8 semanas. En aquellos pacientes con RT, no se requirieron transfusiones de plaquetas y de glóbulos rojos después del primer y segundo mes respectivamente, cuando se normalizaron el recuento plaquetario y la hemoglobina. La recuperación plaquetaria puede verse demorada en una minoría de pacientes con trombocitopenia basal severa. Con respecto a la normalización del recuento absoluto de neutrófilos, se pudo observar una tendencia hacia una reducción en la incidencia de infecciones después del tercer mes de tratamiento con Cladribina, cuando se comparó con los meses inmediatos previos al tratamiento. (ver además PRECAUCIONES, ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS).

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA DE CELULAS VELLOAS TIEMPO PARA LA NORMALIZACION DE HEMOGRAMAS

Parámetro	Tiempo medio para la Normalización del hemograma *
Recuento de plaquetas	2 semanas
Recuento absoluto de neutrófilos	5 semanas
Hemoglobina	8 semanas
Recuento absoluto de neutrófilos, hemoglobina y recuento de plaquetas	9 semanas

*Día 1 = Primer día de infusión

Para aquellos pacientes que alcanzaron RT, el tiempo medio para responder (es decir, ausencia de células vellosas en médula ósea y sangre periférica acompañado de normalización de los parámetros hematológicos), medido desde que comenzó el tratamiento, fue de aproximadamente 4 meses. Ya que no se realizó aspiración y biopsia de médula ósea en forma frecuente en el momento de la normalización de los parámetros hematológicos, el tiempo medio para completar la respuesta podría ser más corto que el registrado. En el momento de corte, la duración media de la RT fue superior a 8 meses y varió hasta 25 meses. Entre 93 pacientes que respondieron al tratamiento, 7 habían mostrado evidencia de progresión de la enfermedad en el momento del corte. En 4 de estos pacientes, la enfermedad se limitó a la médula ósea sin anomalías en sangre periférica (progresión patológica), mientras que en 3 pacientes se evidenciaron también anomalías en sangre periférica (progresión clínica). Siete pacientes que no respondieron al primer curso de tratamiento con Cladribina, recibieron un segundo curso de tratamiento. En los 5 pacientes que fueron controlados adecuadamente, se demostró que los cursos adicionales parecían no mejorar la respuesta global.

ACCION TERAPEUTICA: Quimioterápico activo en cuadros de Leucemia de Células Vellosas en fase activa, definida clínicamente por anemia significativa, neutropenia, trombocitopenia o síntomas relacionados con la enfermedad.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Dosis Usual: La dosis y el esquema posológico recomendado para cuadros de Leucemia de Células Vellosas en fase activa es de un solo curso de tratamiento administrado en infusión continua durante 7 días consecutivos a una dosis de 0,09 mg/kg/día. No se aconseja apartarse de este esquema posológico. Se debería considerar la posibilidad de retrasar o interrumpir el tratamiento en caso de que apareciera neuro o nefrotoxicidad, (ver PRECAUCIONES). No se han encontrado factores de riesgo o predisponentes que aumenten la toxicidad de Cladribina. Dada la conocida toxicidad de los productos de este tipo, sería prudente tener precaución en pacientes en quienes se sospeche o se conozca la existencia de insuficiencia renal o severo daño en médula ósea de cualquier etiología. Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados en cuanto a toxicidad hematológica o no hematológica. (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Preparación y administración de soluciones intravenosas: INTOCEL® debe ser diluido con el diluyente indicado, antes de ser administrado. Como no contiene ningún tipo de conservador antimicrobiano ni agente bacteriostático, se deben tomar medidas preventivas en cuanto al empleo de una técnica aséptica y al modo adecuado en la preparación de la solución para inyectar. Para preparar una dosis única para 24 horas: Agregue la dosis calculada (0,09 mg/kg o 0,09 mL/kg) de Cladribina a una bolsa de infusión que contenga 500 mL de Cloruro de sodio al 0,9 %. Aplicar la infusión en forma continuada durante 24 horas. Repetir diariamente por un total de 7 días consecutivos. No se recomienda el empleo de Dextrosa al 5% como diluyente, porque aumenta la degradación de Cladribina. La mezcla de Cladribina es química y físicamente estable durante por lo menos 24 horas a temperatura ambiente y bajo luz fluorescente normal en envases de infusión de PVC. Dado que se dispone de limitada cantidad de datos en cuanto a compatibilidad, se aconseja respetar los diluyentes recomendados así como los sistemas de infusión.

	Dosis de Cladribina	Diluyente recomendado	Cantidad diluyente
Método de Infusión para 24 horas	1 (día) x 0,09 mg/kg	Cloruro de sodio al 0,9 %	500 mL

Para preparar una infusión para 7 días: La solución para infusión durante 7 días deberá prepararse sólo con cloruro de sodio al 0,9% con un bacteriostático (Alcohol benílico al 0,9%). Para minimizar el riesgo de contaminación bacteriológica, tanto INTOCEL® como el diluyente deberán pasarse a través de un filtro descartable para jeringas, hidrófilo y estéril de 0,22 µm a medida que cada solución se introduce en la bolsa para infusión. Primero se debe agregar a la bolsa para infusión, la dosis calculada de INTOCEL® (7 días x 0,09 mg/kg o mL/kg) a través de filtro estéril. Luego agregar a través del filtro, la cantidad previamente calculada de Cloruro de sodio al 0,9% con bacteriostático (alcohol benílico al 0,9%) para llegar a un volumen total de 100 mL de solución. Después de completar la preparación de la solución, cerrar la bolsa, desconectar y desechar el filtro. En caso de ser necesario, aspirar asepticamente las burbujas de aire de la bolsa, empleando una jeringa y un segundo filtro estéril y seco. Luego a cerrar la bolsa y desechar la jeringa y el filtro. Aplicar por infusión continua durante 7 días. Las mezclas para 7 días de infusión han demostrado ser aceptables en cuanto a estabilidad química y física por lo menos durante 7 días.

	Dosis de Cladribina	Diluyente recomendado	Cantidad diluyente
Método de Infusión para 7 días (al preparar la solución para infusión, emplear un filtro estéril de 0,22µ)	7 (días) x 0,09 mg/kg	Cloruro de Sodio al 0,9 % con bacteriostático (alcohol benílico al 0,9 %)	c.s.p. o 100 mL

Dado que se dispone de pocos datos en cuanto a la compatibilidad, se aconseja respetar los diluyentes recomendados y los sistemas de infusión.

Las soluciones que contengan Cladribina, no deberán mezclarse con otras drogas intravenosas, aditivos o infundirse simultáneamente por la misma vía, ya que no se han realizado pruebas de compatibilidad. Las preparaciones que contengan alcohol benílico no deben ser utilizadas en recién nacidos. (ver ADVERTENCIAS). Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Una vez diluidas las soluciones de Cladribina, deberán administrarse rápidamente o conservarse en la heladera (2°C a 8°C) por no más de 8 horas antes de iniciar la



administración. Los frascos del producto son para ser utilizados una sola vez. Toda porción no utilizada deberá ser desechada en la forma correcta (ver MANEJO Y DESCARTE). Los productos que contienen drogas para aplicación parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración, para advertir la posible presencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el recipiente así lo permitan. A bajas temperaturas, **INTOCEL®** puede formar un precipitado que se disuelve dejando la solución a temperatura ambiente y agitando el envase vigorosamente. **NO CALENTAR LA SOLUCION NI COLOCARLA EN HORNO DE MICROONDAS.** Estabilidad química de los frascos ampolla: Los frascos cerrados de **INTOCEL®**, sus estables hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase, cuando se conservan en heladera entre 2 y 8°C (36-46°F), protegidos de la luz. El congelamiento no afecta la solución. En caso de congelarse, dejar que se descongele naturalmente a temperatura ambiente. Una vez descongelada, la solución es estable hasta la fecha de vencimiento. **NO VOLVER A CONGELAR.** Una vez diluidas, las soluciones de Cladribina deben ser rápidamente administradas y conservadas en heladera (2°C a 8°C) por no más de 8 horas antes de su administración. Manejo y descarte: Los posibles riesgos asociados con agentes citotóxicos son bien conocidos y se deben tomar adecuadas medidas preventivas en el manejo, preparación y administración de **INTOCEL®**. Se recomienda utilizar guantes descartables y vestimenta protectora. Si **INTOCEL®** toca la piel o membranas mucosas, se debe lavar inmediatamente la superficie involucrada con gran cantidad de agua. Al respecto, se han publicado varias pautas a seguir. No hay consenso general en cuanto a que todos los procedimientos recomendados en las pautas sean necesarios o adecuados. Siga las pautas establecidas en su institución y todos los reglamentos estatales para el desecho de residuos citotóxicos. Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de **INTOCEL®**.

Advertencias: Comúnmente se ha observado supresión severa de médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, en pacientes tratados con Cladribina, principalmente en altas dosis. Al comienzo del tratamiento, la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios clínicos presentaban daño hematológico como manifestación de Leucemia de Células Vellosas en fase activa. Al continuar el tratamiento con Cladribina, aparecieron otros trastornos hematológicos antes de que comenzara la recuperación de los hemogramas. Durante las primeras 2 semanas después de comenzado el tratamiento, el recuento plaquetario promedio, el recuento absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyeron y posteriormente aumentaron, normalizándose los recuentos alrededor del Día 12, Semana 5 y Semana 8, respectivamente. Los efectos mielosupresores del producto fueron más notorios durante el primer mes después del tratamiento. El 44% de los pacientes recibió transfusiones de glóbulos rojos y el 14% recibió transfusiones de plaquetas durante el primer mes. Se recomienda un cuidadoso control hematológico, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después del tratamiento (ver PRECAUCIONES). En aproximadamente dos tercios de los pacientes (131/196) que recibieron Cladribina, se registró fiebre (T > 38°C) durante el primer mes de tratamiento. Virtualmente todos los pacientes habían sido tratados empíricamente con antibióticos por vía parenteral. En conjunto, el 47% (93/196) de los pacientes tuvo fiebre mientras tenía neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <1000) incluyendo 62 pacientes (32%) con neutropenia severa (es decir, recuento absoluto de neutrófilos < 500). En un estudio de investigación de Fase I, en el que se emplearon altas dosis de Cladribina (4 a 9 veces la dosis recomendada para Leucemia de Células Vellosas) como parte de un régimen en un trasplante de médula ósea, que también incluía altas dosis de Ciclofosfamida e irradiación corporal total, se observó nefrototoxicidad aguda y neurotoxicidad de comienzo tardío. Treinta y un pacientes de bajo riesgo con recada de Leucemia aguda resistente al tratamiento (29 casos) o Linfoma no Hodgkin (2 casos) recibieron el tratamiento durante 7 a 14 días antes del trasplante de médula ósea. Durante la infusión, 8 pacientes manifestaron tener molestias de tipo gastrointestinal. La leucemia remitió en todos los pacientes tratados, mientras la médula ósea fue inicialmente limpiada de todos los elementos hematopoyéticos, incluyendo células tumorales. Siete, tres días después de iniciado el tratamiento con CLADRIBINA, 6 pacientes (19%) desarrollaron manifestaciones de disfunción renal (ej.: acidosis, anuria, creatinina sérica elevada, etc.) y 5 requirieron diálisis. Varios de estos pacientes también eran tratados con otras medicaciones conocidas como potencialmente nefrotóxicas. La disfunción renal fue reversible en 2 de estos pacientes. En los 4 pacientes cuya función renal no se había recuperado al momento de la muerte, se realizaron autopsias; en 2 se evidenció daño tubular. Once pacientes (35%) experimentaron toxicidad neurológica de instalación tardía. En la mayoría, ésta se caracterizó por debilidad motora progresiva e irreversible (paraparesia / cuadriparesia) de las extremidades superiores y/o inferiores, evidenciada por primera vez 35 a 84 días después de comenzar el tratamiento en altas dosis. Las pruebas no invasivas (electromiografía y estudios de conducción nerviosa) fueron compatibles con enfermedad desmielinizante. También se observó toxicidad neurológica severa con altas dosis de otras drogas de esta clase. En pacientes con Leucemia de Células Vellosas tratados con los regímenes aconsejados (0,09 mg/kg/día por 7 días consecutivos) no hubo informes de toxicidad renal o neurológica. Raramente se han informado casos de toxicidad neurológica leve, especialmente parestesias y mareos. De los 196 pacientes con Leucemia de Células Vellosas que se incluyeron en los dos estudios clínicos, hubo 8 muertes posteriores al tratamiento. De éstas, 6 fueron de etiología infecciosa, incluyendo 3 neumonías y 2 se produjeron durante el primer mes posterior al tratamiento. De las 8 muertes, 6 se produjeron en pacientes previamente tratados, refractarios al tratamiento con interferón-alfa. El alcohol bencílico es un componente del diluyente aconsejado para la preparación de la infusión para 7 días. El alcohol bencílico ha estado asociado con un "síndrome de jadeo" fatal en bebés prematuros (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Uso durante el embarazo: Cladribina es teratogénica en ratones y conejos y en consecuencia, tiene potencial de producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En ratones que recibieron una dosis de 1,5 mg/kg/día (4,5 mg/m²) se observó un significativo aumento en las variaciones fetales y cuando los ratones recibían una dosis de 3,0 mg/kg/día (9 mg/m²) se observó aumento de la resorción, reducción del tamaño de parida y aumento de las malformaciones fetales. En conejos que recibieron una dosis de 3,0 mg/kg/día (33,0 mg/m²) se observó muerte fetal y malformaciones. No se observaron efectos fetales en ratones con dosis de 0,5 mg/kg/día (1,5 mg/m²) o en conejos con dosis de 1,0 mg/kg/día (11,0 mg/m²). A pesar de no tener ninguna evidencia de teratogenicidad en humanos debida a Cladribina, otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (ej.: Metotrexato y Aminopterin) se han reportado como teratogénicas en humanos. Cladribina ha demostrado ser embriotóxica en ratones cuando se administró en dosis equivalentes a las recomendadas. Si se utiliza **INTOCEL®** durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con **INTOCEL®**, se le debe advertir sobre los riesgos potenciales para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas. **INTOCEL®** sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

Precauciones: Generales: INTOCEL® es un potente agente antineoplásico que potencialmente puede producir significativos efectos colaterales tóxicos. Debe ser administrado sólo bajo supervisión de un médico experimentado en el manejo de quimioterapia antineoplásica. Aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento deben ser cuidadosamente vigilados en cuanto a signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda realizar hemogramas periódicos, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después del tratamiento, para detectar el desarrollo de anemia, neutropenia y trombocitopenia y para la detección precoz de cualquier secuela potencial (ej.: infección o hemorragia). Como con el uso de otros quimioterápicos, se recomienda el control de la función renal y hepática, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática subyacente (ver ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS). En los estudios se observó fiebre como efecto colateral frecuente durante el primer mes. Dado que la mayoría de los pacientes que tuvieron fiebre eran neutropénicos, los pacientes deberían ser cuidadosamente controlados durante el primer mes de tratamiento y se debería iniciar tratamiento empírico con antibióticos si está clínicamente indicado. A pesar de que el 69% de los pacientes tuvieron fiebre, menos de 1/3 de los procesos febriles estuvo asociado con infección comprobada. Dados los conocidos efectos mielosupresores de Cladribina, el médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar esta droga a pacientes con infección activa (ver ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS). No se consideró al riñón como órgano de excreción de Cladribina. Existen datos inadecuados en cuanto a la dosificación de **INTOCEL®** en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se ha descrito el desarrollo de insuficiencia renal aguda en algunos pacientes que recibieron altas dosis de Cladribina. Hasta tanto se disponga de más información, se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática comprobada o sospechada (ver ADVERTENCIAS). Mientras que la presencia de hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral son siempre posibles en pacientes con grandes tumores, los pacientes que integraron estos estudios fueron empíricamente tratados con Allopurinol y no se reportó ningún episodio de lisis tumoral. **INTOCEL®** debe ser diluido en determinadas soluciones intravenosas antes de ser administrado (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Análisis de laboratorio: Durante y después del tratamiento, los pacientes deben ser controlados en cuanto a parámetros

hematológicos en forma regular, para determinar el grado de supresión hematopoyética. En los estudios clínicos, después de descensos reversibles en todos los recuentos celulares, el recuento plaquetario promedio llegó a 100 x 10⁹ /L y el Día 12 el recuento absoluto de neutrófilos medio alcanzó 1500 x 10⁶ /L en la Semana 5 y la hemoglobina promedio alcanzó los 12 g/dL en la Semana 8. Después de la normalización de los hemogramas, se debe realizar aspiración y biopsia de médula ósea para confirmar la respuesta al tratamiento con **INTOCEL®**. Los procesos febriles deben ser investigados con adecuados estudios radiológicos y de laboratorio. Se deben realizar evaluaciones periódicas de la función hepática y renal de acuerdo al cuadro clínico que se presente. Carcinogénesis: No se han realizado estudios de carcinogénesis en animales tratados con Cladribina. Mutagénesis: Como es de esperar con compuestos de esta clase, los estudios experimentales llevados a cabo con Cladribina han demostrado que produce daño en el ADN. En cultivos celulares de mamíferos, Cladribina produce una descompensación de los reservorios de desoxirribonucleótido trifosfato intracelular. Esta descompensación resulta de la inhibición de la síntesis y reparación del ADN, produciendo roturas de las cadenas de ADN y en consecuencia, muerte celular. La inhibición de la incorporación de timidina en células linfoblásticas humanas fue del 90% con concentraciones de 0,3 µM. Cladribina también fue incorporada al ADN de estas células; no fue mutagénica para bacterias ni indujo síntesis no programada de ADN en cultivos de hepatocitos de rata. Deterioro de la fertilidad: Cuando se administró Cladribina por vía intravenosa a monos *Cynomolgus*, la droga demostró producir supresión de células de rápida generación, incluyendo células de testículo. Se desconocen los efectos de la droga sobre la fertilidad humana. Uso durante la lactancia: Se desconoce si esta droga es excretada en la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan por esta vía y dada la posibilidad de que Cladribina produzca reacciones adversas severas en lactantes, se debe tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. Uso en pediatría: Aún no se ha establecido la seguridad y efectividad de Cladribina en niños. En un estudio de Fase I que incluyó pacientes con edades comprendidas entre 1 y 21 años con recada de Leucemia aguda, se administró Cladribina por infusión intravenosa continua en dosis variables entre 3 y 10,7 mg/m²/día durante 5 días (la mitad al doble de la dosis recomendada para Leucemia de Células Vellosas). En este estudio, la toxicidad limitada por la dosis se demostró por la mielosupresión severa con marcada neutropenia y trombocitopenia. Con la dosis más alta (10,7 mg/m²/día), 3 de 7 pacientes presentaron mielosupresión irreversible e infecciones sistémicas bacterianas o micóticas de evolución fatal. En este estudio no se observaron toxicidades únicas (ver ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS).

Reacciones adversas: Los datos en cuanto a seguridad, se basan en 196 pacientes con Leucemia de Células Vellosas; el grupo original de 124 pacientes; además de 72 pacientes adicionales incluidos en los 2 centros después de finalizado el reclutamiento original de pacientes para el estudio. Durante el primero de los estudios clínicos realizados en pacientes con Leucemia de Células Vellosas, se presentó neutropenia severa en el 70% de los pacientes, fiebre en el 69%, e infección en el 28%. Otros efectos colaterales reportados frecuentemente durante los primeros 14 días después de iniciado el tratamiento incluyeron: cansancio (45%), náuseas (28%), rash (27%), cefaleas (22%) y reacciones en el sitio de inyección (19%). La mayoría de los efectos colaterales no hematológicos fueron de severidad leve a moderada. Durante el primer mes después de iniciado el tratamiento, frecuentemente se observó mielosupresión. En el 70% de los pacientes se observó neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 x 10⁶/L), comparado con el 26% en los que se observó inicialmente. Se observó anemia severa (hemoglobina < 8,5 g/dL) en el 37% de los pacientes, comparado con el 10% inicial y trombocitopenia (plaquetas < 20 x 10⁹/L) en el 12% de los pacientes comparado con el 4% en los que se observó inicialmente. Durante el primer mes, 54 de los 196 pacientes (28%) padecieron infección comprobada. Se reportaron infecciones severas (ej.: septicemia, neumonía) en el 6% de los pacientes; el resto fueron leves o moderadas. Varias muertes fueron atribuidas a infección y/o complicaciones relacionadas con la enfermedad subyacente. Durante el segundo mes, el índice general de infección comprobada fue del 6%; estas infecciones fueron leves o moderadas, no observándose infecciones sistémicas severas. Después del tercer mes, la incidencia mensual de infecciones fue menor o igual a los meses precedentes al tratamiento con Cladribina. Durante el primer mes, en el 11% de los pacientes se observó fiebre severa (es decir, > 40°C). Se pudo comprobar la presencia de infección en menos de un tercio de los episodios febriles. De los 196 pacientes estudiados, en 19 se comprobó la presencia de infección en el mes previo al tratamiento. En el mes siguiente al tratamiento, hubo 54 casos de infección comprobada: 23 (42%) fueron de etiología bacteriana, 11 (20%) viral y 11 (20%) micótica. Siete de 8 casos comprobados de herpes zoster se produjeron durante el mes que siguió al tratamiento. Durante los primeros dos meses que siguieron al tratamiento con Cladribina, se produjeron 14 de los 16 casos de infección micótica comprobada. Virtualmente todos los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El análisis de los subgrupos de linfocitos indica que el tratamiento con Cladribina está asociado con una marcada disminución en el recuento de CD4. Antes del tratamiento, el recuento promedio de CD4 fue de 760/µL. El recuento promedio más bajo fue de 272/µL y se produjo 4 a 6 meses después del tratamiento. Cuinco (15) meses después del tratamiento, el recuento promedio de CD4 se mantuvo por debajo de 500/µL. Los recuentos de CD8 fueron similares, a pesar de que se hallaron recuentos más altos después de 9 meses. No hubo informes de infecciones oportunistas asociadas durante este período. Otro episodio de desconocida significación clínica incluye la observación de hipocelularidad en médula ósea. Una hipocelularidad en médula ósea < 25% fue observada después de 4 meses en 42 de 124 pacientes (34%) tratados en 2 de los estudios más importantes. Esta hipocelularidad se notó tardíamente, en el día 1010. Se desconoce si la hipocelularidad es el resultado de la fibrosis medular relacionada con la enfermedad o si es el resultado de la toxicidad producida por Cladribina. No hubo efecto clínico aparente en los hemogramas. La gran mayoría de los rashes fueron leves y se produjeron en pacientes que estaban recibiendo o que habían sido recientemente tratados con otras medicaciones que producen rash (ej.: Allopurinol o antibióticos). La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves, no estuvieron acompañados de vómitos y no requirieron tratamiento con antieméticos. En aquellos pacientes que requirieron tratamiento con antieméticos, las náuseas fueron fácilmente controladas, en la mayoría de los casos, con Clorpromazina. Las reacciones adversas informadas por más del 5% de los pacientes durante las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento incluyeron: Generales: Fiebre (69%), cansancio (45%), cefaleas (22%), astenia (9%), transpiración profusa (9%), malestar (7%), dolor del tronco (6%).

Sistema gastrointestinal: Náuseas (28%), disminución del apetito (17%), vómitos (13%), diarrea (10%), constipación (9%), dolor abdominal (6%). Síntomas sanguíneos / linfáticos: Púrpura (10%), ptequias (8%), epistaxis (5%).

Sistema nervioso: Cefaleas (22%), mareos (9%), insomnio (7%). **Aparato cardiovascular:** Edema (6%), taquicardia (6%). **Aparato respiratorio:** Ruidos respiratorios anormales (11%), tos (10%), auscultación torácica anormal (9%), respiración entrecortada (7%). **Piel y tejido subcutáneo:** Rash (27%), reacciones en el sitio de inyección (19%), prurito (6%), dolor (6%), eritema (6%). **Aparato musculoesquelético:** Mialgias (7%), artralgias (5%). Las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa incluyen: reacciones en el sitio de la inyección (9%) (ej.: enrojecimiento, inflamación, dolor), trombosis (2%), flebitis (2%) y rotura del catéter (1%). Estas parecen estar relacionadas con el procedimiento de infusión y/o con el catéter, más que con la medicación o el vehículo. Desde el Día 15 hasta la última visita de seguimiento, las únicas reacciones adversas reportadas por más del 5% de los pacientes fueron: cansancio (11%), rash (10%), cefaleas (7%), tos (7%) y malestar (5%). Para una descripción de las reacciones adversas asociadas con el uso de altas dosis de Cladribina en pacientes con Leucemia de Células Vellosas, ver Advertencias. **Interacciones medicamentosas:** No se conocen interacciones medicamentosas de otras drogas con Cladribina. Administrar con precaución, después o conjuntamente con otras drogas que se sepa produzcan mielosupresión.

Sobredosis: Altas dosis de Cladribina han estado asociadas con toxicidad neurológica irreversible (paraparesia / cuadriparesia), nefrototoxicidad aguda y supresión severa de la médula ósea produciendo como consecuencia, neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver ADVERTENCIAS). No existe antídoto específico conocido para **INTOCEL®**. El tratamiento en caso de sobredosis consiste en la interrupción de la administración de **INTOCEL®**, la observación cuidadosa del cuadro que presente el paciente y en adoptar adecuadas medidas de sostén. Se desconoce si la droga puede ser removida por diálisis o hemofiltración.

Presentaciones: Envases conteniendo 1 y 7 frascos ampolla de 10mL, conteniendo 10 mg de Cladribina (1 mg/mL).

CONSERVAR EN HELADERA A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C. PROTEGER DE LA LUZ DURANTE LA CONSERVACION. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBER SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCION MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MEDICA. Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 45.426.

SIDUS S.A. Adm.: Av. Darro Rocha 944, Martínez, Pcia. de Bs. As. **Dir. Téc.:** Néstor J. Tessore, Farmacéutico. Elab. en Lab. IMA: Palpa 2870/8 (1427) Cap. Fed. KEMEX, Nazarre 3446, Cap. Fed.