

## DRICALEU

## CLADRIBINA 10 mg/10 ml

### Solución Inyectable

Venta bajo receta profesional	Industria Argentina
-------------------------------	---------------------

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cladribina Inyectable es un agente antineoplásico sintético para infusión intravenosa continua. Dricaleu se encuentra disponible en frascos de uso único conteniendo 10 mg (1 mg/ml) de Cladribina, un análogo nucleósido de purina clorado. Excipientes: Cloruro de sodio, Fosfato disódico anhidro, Ácido fosfórico, Agua para inyectables.

#### FORMA FARMACÉUTICA

**Dricaleu** es una solución isotónica transparente, incolora, estéril, libre de conservantes. La solución tiene un rango de pH de 7 a 7,5.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, análogo de purina, código ATC: L01BB04.

#### INDICACIONES

• Cladribina Inyectable está indicado para el tratamiento de leucemia de células vellosas (LCV).
• Cladribina Inyectable también está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) que no hayan respondido al tratamiento o cuya enfermedad haya progresado durante o después del tratamiento con por lo menos un régimen conteniendo un agente alquilante.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El nombre químico de Cladribina es 2-cloro-6-amino-9-(2-deoxib-D-eritropento-furanosil) purina (también comúnmente conocido como 2-cloro-2'-deoxi-b-D-adenosina o 2-CdA).

#### Propiedades Farmacodinámicas

Cladribina Inyectable, un análogo nucleósido de purina es un agente antineoplásico sintético.

#### Resistencia celular y sensibilidad

La toxicidad selectiva de Cladribina (2-CdA) hacia ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos normales y malignos se basa en las actividades relativas de la deoxicitidina quinasa y deoxinucleotidasa. Cladribina cruza pasivamente la membrana celular. En células con una alta proporción de deoxicitidina quinasa a deoxinucleotidasa, es fosforilado por la deoxicitidina quinasa a 2-cloro-2'-deoxi-β-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Puesto que 2-CdA es resistente a la deaminación por la adenosina deaminasa y existe poca deoxinucleotidasa en linfocitos y monocitos, 2-CdAMP se acumula intracelularmente y se convierte subsecuentemente en deoxinucleótido trifosfato activo, 2-cloro-2'-deoxi-β-D-adenosin trifosfato (2-CdATP).

Se postula que células con actividad alta de la deoxicitidina quinasa y baja de la deoxinucleotidasa serán destruidas selectivamente por Cladribina a medida que los deoxinucleótidos tóxicos se acumulan intracelularmente. Células conteniendo altas concentraciones de deoxinucleótidos son incapaces de reparar adecuadamente las roturas de una sola hebra de ADN. Las puntas de las hebras rotas de ADN activan a la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa resultando en la depleción de NAD y ATP y disrupción del metabolismo celular. Existe evidencia también, que 2-CdATP se incorpora al ADN dividiendo las células, dando por resultado la alteración de la síntesis de ADN. Por lo tanto, Cladribina Inyectable puede diferenciarse de otros quimioterapéuticos que alteran el metabolismo purínico en que es citotóxico para linfocitos y monocitos tanto en fase de división activa como en fase quiescente, inhibiendo tanto la síntesis como la reparación del ADN.

#### Propiedades Farmacocinéticas

En un estudio de 17 pacientes con leucemia de células vellosas (tricoleucemia) y función renal normal, se estimó la concentración de Cladribina en estado estacionario en aproximadamente 5,7 ng/ml con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 663,5 ml/h/kg cuando Cladribina Inyectable fue administrado a través de infusión continua a 0,09 mg/kg/d durante 7 días.

Se reportó que las concentraciones plasmáticas declinan multiexponencialmente después de infusiones intravenosas, con vidas medias terminales que oscilan entre 3 - 22 horas aproximadamente. En general, el volumen aparente de distribución de Cladribina es muy grande (promedio 9 l/kg aproximadamente), lo que indica una extensa distribución de Cladribina en los tejidos corporales. Se ha reportado que la vida media promedio de Cladribina en células leucémicas es de 23 horas.

Se reportó un promedio del 18% de la dosis administrada excretada en orina de pacientes con tumores sólidos que recibieron infusión intravenosa continua de 3,5 - 8,1 mg/m²/día de Cladribina durante 5 días. El efecto de la insuficiencia renal o hepática en la eliminación de Cladribina no ha sido investigado en humanos. Cladribina penetra el fluido cerebrospinal. Un reporte indica que las concentraciones son aproximadamente el 25% de aquellas en plasma.

Cladribina se une en un 20% a las proteínas plasmáticas, aproximadamente.

#### Dosificación subcutánea

En estudios clínicos farmacológicos conducidos en pacientes oncológicos, Cladribina mostró 100% de biodisponibilidad cuando se administró en forma subcutánea.

Cladribina se acumula mínimamente después de una dosis diaria subcutánea de 0,14 mg/kg durante 3 días y la disposición cinética de Cladribina permanece inalterada después de múltiples dosis diarias subcutáneas. La Cmax media observada en los Días 1 y 5 fueron 57,0 y 62,3 ng/ml, respectivamente. La tmax media correspondiente fue 0,80 y 0,86 horas. La vida media observada en el Día 5 fue 13,1 horas.

Estos estudios también demuestran bioequivalencia con respecto al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo luego de la administración subcutánea de dos formulaciones/ concentraciones de dosis de Cladribina (1 y 5 mg/ml).

#### POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Posología

**LCV:** El tratamiento recomendado para la leucemia de células vellosas (tricoleucemia) es un solo ciclo de Cladribina Inyectable 0,09 mg/kg/día (3,6 mg/m²/día), administrado en infusión intravenosa continua durante 7 días consecutivos. No se aconseja apartarse de este esquema posológico. Si el paciente no responde al primer ciclo de Cladribina Inyectable para leucemia de células vellosas, es poco probable que se beneficie con cursos posteriores. Sin embargo, la experiencia limitada indica que ciclos adicionales pueden ser beneficiosos en pacientes que recaen después de una respuesta inicial a Cladribina Inyectable.

**LLC:** En pacientes con LLC, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua de Cladribina Inyectable durante 2 horas los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días, a una dosis de 0,12 mg/kg/día (4,8 mg/m²/día). Se recomienda que Cladribina Inyectable sea administrado en pacientes respondedores al tratamiento hasta un máximo de 6 ciclos mensuales, y pacientes no respondedores al tratamiento no más de 2 ciclos de tratamiento.

#### Método de administración

Cladribina Inyectable debe diluirse antes de la administración intravenosa. Debido a que el producto no contiene un conservante antimicrobiano o agente bacteriostático, el empleo de una técnica aséptica y precauciones ambientales apropiadas deben ser observadas en la preparación de una solución de Cladribina Inyectable. Para información más detallada sobre la preparación de una solución para infusión, ver “Instrucciones para el Uso / Manipulación”.

Si la medicación se administra accidentalmente por vía extravenosa, no es habitual que se produzca daño tisular local. Si se produjera extravasación, la administración deberá interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Otras medidas locales recomendadas son elevación del brazo y aplicación de una bolsa de hielo para reducir la inflamación.

#### CONTRAINDICACIONES

Cladribina Inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Cladribina o a cualquiera de los componentes de este producto.

Embarazo y lactancia: no use Cladribina si está embarazada o si sospecha que pudiera estarlo.

#### ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cladribina Inyectable es un potente agente antineoplásico con efectos adversos potencialmente tóxicos. Debe administrarse sólo bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de terapia antineoplásica y durante su administración se deben realizar distintos controles para ver la evolución de la enfermedad y los posibles efectos adversos que podría causar la acción de Dricaleu. Este medicamento produce una disminución de la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas, su médico puede que realice unos controles de sangre cuidadosos incluso después de finalizar el tratamiento con Dricaleu. Consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Dricaleu si:
-Tiene problemas de riñón.
-Tiene problemas de hígado.

En cualquier momento durante o después del tratamiento, informe a su médico o enfermera de inmediato si presenta visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en su forma de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal (LMP).

Si tenía alguno de estos síntomas antes de empezar el tratamiento con cladribina, informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas.

Tanto los hombres como las mujeres que usan Dricaleu deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado el mismo.

**LLC:** La evidencia recogida sugiere que, si la enfermedad de un paciente progresó durante el tratamiento con fludarabina, es poco probable que responda al tratamiento con Cladribina Inyectable y, por lo tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes.

En el tratamiento secundario de la leucemia linfocítica crónica de células B, cladribina ofrece alivio temporal de la enfermedad progresiva, sin que exista evidencia de que modifique la expectativa de vida de los pacientes. Se informaron infecciones serias (por ejemplo, infección respiratoria, neumonía e infecciones dérmicas virales), incluyendo infecciones fatales (por ejemplo, sepsis). (Ver: "Efectos Adversos").

Los pacientes con infecciones activas deben ser tratados para estas condiciones subyacentes antes de recibir terapia con Cladribina Inyectable. Los pacientes que son o se convierten en Coombs positivos, deben ser monitoreados cuidadosamente por potencial hemólisis. En pacientes con recuento de glóbulos blancos inicialmente alto debe considerarse la administración de alupurinol y una adecuada hidratación, para disminuir el potencial síndrome de lisis tumoral como efecto adverso de la terapia. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por infecciones. Aquellos pacientes que presenten infecciones herpéticas deben ser tratados con aciclovir.

#### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han reportado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), incluyendo casos fatales, luego del uso de 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 considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o de comportamiento nuevos o empeoramiento de estos. 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. Si se sospecha de LMP, deben llevarse a cabo evaluaciones de diagnóstico apropiadas y suspender el tratamiento hasta la exclusión de LMP. (Ver: "Efectos Adversos").

#### Supresión de la Médula Ósea

La supresión de la función de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, debe ser anticipada. Esto es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente, aunque se ha reportado linfopenia prolongada hasta 5 años luego del tratamiento. En estudios clínicos durante las primeras dos semanas luego del tratamiento de iniciación, el recuento medio de plaquetas, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), y la concentración de hemoglobina declinaron y posteriormente incrementaron con normalización de los recuentos medios para el día 15, semana 5, y semana 8, respectivamente. Los efectos mielosupresores de Cladribina Inyectable son más notorios durante el primer mes después del tratamiento. Se recomienda un cuidadoso control hematológico, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después del tratamiento con Cladribina Inyectable. Se recomienda proceder cuidadosamente con los pacientes con severo deterioro de la médula ósea de cualquier etiología dado que se debe anticipar una mayor supresión de la médula ósea. (Ver: "Análisis de Laboratorio" y "Efectos Adversos").

Debido a la inmunosupresión prolongada asociada con el uso de análogos nucleósidos como Cladribina, las neoplasias secundarias son un riesgo potencial. Las neoplasias hematológicas primarias son también un factor de riesgo para las neoplasias secundarias.

**LCV:** Durante las primeras dos semanas después del inicio del tratamiento, el recuento plaquetario medio, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), y la concentración de hemoglobina disminuyen y aumentan luego con la normalización de los recuentos medios en el día 15, semana 5 y semana 8, respectivamente. Los efectos mielosupresores de Cladribina Inyectable fueron más notorios durante el primer mes del tratamiento. Se recomienda un cuidadoso control hematológico, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas luego del tratamiento con Cladribina Inyectable. (Ver: "Efectos Adversos").

**LLC:** Durante los 2 primeros ciclos de la terapia con Cladribina Inyectable, la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, y el recuento absoluto de neutrófilos declinaron a un nadir usualmente observado en el Ciclo 2. No parecía haber toxicidad acumulativa tras la administración de nuevos ciclos de terapia. Se recomienda un cuidadoso control hematológico durante toda la administración del tratamiento con Cladribina Inyectable.

#### Neurotoxicidad

Se ha reportado toxicidad neurológica grave (incluyendo paraparesia y cuadraparesia irreversibles) en pacientes que reciben Cladribina Inyectable por infusión continua a altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas). La toxicidad neurológica parece demostrar una relación con la dosis; sin embargo, raramente se reportó toxicidad neurológica grave con la dosis recomendada. Los médicos deben considerar retrasar o interrumpir la terapia si ocurre neurotoxicidad.

#### Fiebre/Infección

**LCV:** En los estudios clínicos, la fiebre se asoció con el uso de Cladribina Inyectable en aproximadamente 72% (89/124) de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes y no fueron asociados con infección documentada.

**LLC:** Se ha reportado pirexia en el 22-24% de los pacientes con LLC durante el Ciclo 1 del tratamiento con Cladribina Inyectable y en menos del 3% de los pacientes durante los ciclos siguientes. Cuarenta de 123 pacientes (32,5%) reportaron por lo menos una infección durante el Ciclo 1. Las infecciones que se produjeron en el 5% o más de los pacientes fueron: infección/inflamación respiratoria (8,9%); neumonía (7,3%); infección bacteriana (5,7%) e infecciones virales de la piel (5,7%). Aproximadamente el 70% de los pacientes tuvieron por lo menos una infección durante todo el período de tratamiento de 6 años, incluyendo tratamiento y seguimiento. Dado que la mayoría de los pacientes que tuvieron fiebre eran neutropénicos, estos pacientes deben estar cuidadosamente monitoreados durante el primer mes de tratamiento y se debería iniciar tratamiento empírico con antibióticos de acuerdo a como se indique clínicamente. Eventos febriles deben ser investigados con evaluaciones diagnósticas clínicas apropiadas. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar esta droga a pacientes con infección activa. Puesto que la fiebre se acompaña de una importante pérdida de fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. (Ver: "Efectos Adversos")

**Casos raros de síndrome de lisis tumoral fueron reportados en pacientes tratados con Cladribina con otras neoplasias hematológicas con alta carga tumoral.**

#### Efectos sobre la función renal y hepática

Se ha desarrollado insuficiencia renal aguda en algunos pacientes que recibían altas dosis de Cladribina Inyectable. Dado que existen datos inadecuados en cuanto a la dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda precaución cuando se administra el medicamento a estos pacientes. Como con otros agentes quimioterapéuticos potentes, se debe realizar el monitoreo de la función renal y hepática según sea clínicamente indicado, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática subyacente. El médico debe considerar retrasar o interrumpir la terapia si ocurre toxicidad renal. (Ver: "Efectos Adversos" y "Sobredosis").

#### Análisis de Laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico de los pacientes debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En los estudios clínicos, tras descensos reversibles en los recuentos celulares, el recuento medio de plaquetas alcanzó 100 x 10<sup>9</sup>/l para el día 15, el recuento absoluto de neutrófilos alcanzó 1500 x 10<sup>6</sup>/l para la semana 5, y la hemoglobina media alcanzó 12 g/dl para la semana 8.

#### Carcinogénesis/Mutagénesis

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad en animales con Cladribina. Sin embargo, su potencial carcinogénico no puede ser excluido basado en la genotoxicidad demostrada de Cladribina. En células en cultivo de mamíferos, Cladribina causa un desequilibrio de los grupos de trifosfato desoxiribonucleótido intracelular. Este desequilibrio resulta en la inhibición de la síntesis de ADN y de la reparación de síntesis de ADN, dando como resultado la ruptura de las bandas de ADN y subsecuentemente muerte celular. La inhibición de la incorporación de timidina dentro de las células linfoblásticas humanas fue 90% a concentraciones de 0,3 mM. Cladribina se incorporó también dentro del ADN de estas células. Cladribina indujo efectos cromosomales cuando se evaluó en un ensayo de micronúcleos de médula ósea in vivo realizado en ratones y en un estudio in vitro utilizando células CHO-WBL. Cladribina no fue mutagénica en las bacterias y no indujo a síntesis no programada del ADN en cultivos primarios de hepatocitos de rata.

#### Deterioro de la Fertilidad

Cuando se administró por vía intravenosa a monos *Cynomolgus*, Cladribina Inyectable demostró producir supresión de células de rápida generación, incluyendo células de testículo. Los efectos sobre fertilidad humana no se conocen. (Ver: "Embarazo y Lactancia").

#### Uso en Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. En un estudio Fase I en pacientes de 1-21 años de edad con leucemia, se administró Cladribina Inyectable por medio de infusión continua intravenosa, en dosis oscilando de 3 a 10,7 mg/m²/día durante 5 días (entre la mitad y el doble de la dosis recomendada para leucemia de células vellosas). La toxicidad limitante de la dosis fue mielosupresión grave con neutropenia y trombocitopenia profunda. Con la dosis más elevada, 3 de 7 pacientes desarrollaron mielosupresión irreversible e infecciones bacterianas o micóticas sistémicas fatales. No se observaron toxicidades específicas. Se debe de administrar con precaución a niños y adolescentes.

#### Uso en mayores de 65 años

Los pacientes mayores de 65 años deberán ser tratados tras una evaluación individual. Sus análisis de sangre deberán ser estrechamente controlados, así como la función de sus riñones y de su hígado. La evaluación del riesgo, se debe hacer caso por caso.

#### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se debería tener precaución si se administra Cladribina Inyectable después de o conjuntamente con otros medicamentos conocidos por causar mielosupresión. Debe tenerse precaución antes de administrar otra terapia inmunosupresora o mielosupresora después de la administración de Cladribina Inyectable. (Ver: "Supresión de Médula Ósea"). Debido al alto riesgo de infección en el marco de la inmunosupresión con quimioterapia incluyendo Cladribina, no se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas a pacientes que reciben Cladribina Inyectable. No se conoce qué efectos puede causar Dricaleu sobre la acción de otros medicamentos, su médico le indicará cuáles pueden ser usados conjuntamente con Dricaleu, tener especial precaución con:
-Fludarabina (medicamento utilizado para el tratamiento de un tipo de cáncer): Los pacientes que hayan recibido tratamiento con fludarabina no deberán utilizar Dricaleu ya que no se espera tener ningún resultado positivo tras su uso.
-Otros fármacos que producen disminución de la elaboración de células sanguíneas.
-No se recomienda la administración simultánea de nucleósidos análogos

(un tipo de medicamentos utilizados para el tratamiento de ciertas enfermedades causadas por virus) con Dricaleu.

-Vacunas vivas atenuadas: La utilización de este tipo de vacunas junto con Dricaleu no está recomendado debido a que su uso conjunto aumenta la posibilidad de que se produzcan infecciones.

-Agentes antivirales, inhibidores de la recaptación de adenosina (un tipo de medicamentos utilizados para el tratamiento de ciertas enfermedades causadas por virus): No deben ser administrados junto con Dricaleu ya que pueden alterar (aumentar o disminuir) sus efectos.

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

##### Embarazo

Cladribina Inyectable no debe ser administrado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cladribina y durante 6 meses después de la última dosis de Cladribina. Si se usa Cladribina durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto. Cladribina Inyectable es teratogénico en ratones y conejos. Se observó un aumento significativo en cambios fetales en ratones que recibieron 1,5 mg/kg/día (4,5 mg/m², una dosis aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos de 3,6 mg/m²). Se observó aumento de reabsorciones, tamaño reducido de las crías y aumento de malformaciones fetales cuando los ratones recibieron 3,0 mg/kg/día (9 mg/m²). Se observaron muertes fetales y malformaciones en conejos que recibieron 3,0 mg/kg/día (33,0 mg/m²). No se observaron reacciones adversas fetales en ratones con la dosis de 0,5 mg/kg/día (1,5 mg/m²) ni en conejos con 1,0 mg/kg/día (11,0 mg/m²). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

#### Lactancia

No se conoce si Dricaleu pasa a la leche materna. No se debe iniciar la lactancia materna durante el tratamiento con Dricaleu y hasta 6 meses después de la última dosis.

#### Fertilidad

Se debe aconsejar a los hombres tratados con Cladribina Inyectable no tener niños hasta 6 meses después de la última dosis de Cladribina. (Ver: "Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Empleo").

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS

Dada la condición médica subyacente del paciente, se debe ejercer precaución cuando un paciente en tratamiento con Cladribina Inyectable desarrolla actividades que requieran un sustancial bienestar físico.

#### DRICALEU CONTIENE SODIO

##### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Dricaleu puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Dricaleu es un potente agente antineoplásico (sustancia que impide el crecimiento de células tumorales malignas) con capacidad de causar efectos adversos.

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

Debe preverse la supresión de las funciones de la médula ósea, incluyendo neutropenia (glóbulos blancos bajos), anemia (glóbulos rojos bajos) y trombocitopenia (plaquetas bajas). Por lo general, este efecto sobre la médula ósea es reversible y al parecer depende de la dosis administrada.

El efecto de Dricaleu sobre la médula ósea es más notable durante el primer mes después del tratamiento. Los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica tratados con Dricaleu sufrieron una supresión de las funciones de la médula ósea más grave que los pacientes tratados de Tricoleucemia.

Dado que la mayor parte de los episodios de fiebre se presentaron en pacientes con neutropenia (glóbulos blancos bajos), estos pacientes deben ser estrechamente controlados durante el primer mes de tratamiento.

#### Pacientes que padecen Tricoleucemia:

A continuación se listan los efectos adversos vistos durante los ensayos clínicos en pacientes con tricoleucemia y durante la comercialización del medicamento (independientemente de la indicación). Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que están definidas utilizando el siguiente convenio:

-muy frecuentes: afecta a más de 1 paciente de cada 10
-frecuentes: afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 100
-poco frecuentes: afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 1 000
-raros: afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 10 000
-muy raros: afecta a menos de 1 paciente de cada 10 000
-desconocidos: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

#### Efectos adversos muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 personas)

-Dolor de cabeza
-Náuseas
-Erupción cutánea, que incluye enrojecimiento en forma de manchas o difuso de la piel (eritema), erupción en forma de manchas (exantema maculoso), erupción con manchas y pápulas (exantema maculopapuloso), erupción con pápulas (exantema papuloso), erupción que produce picor (exantema pruriginoso), erupción con pus (exantema pustuloso) y erupción con enrojecimiento en forma de manchas o difuso de la piel (exantema eritematoso)
-Fiebre, cansancio y reacción en el lugar de administración que incluye reacción en el lugar donde se administra el medicamento a través de un tubo (catéter) con aparición de infección de la piel con formación de ampollas (celulitis), enrojecimiento de la piel (eritema), sangrado (hemorragia) y dolor. También incluye reacción en el lugar de la infusión con aparición de enrojecimiento (eritema), acumulación de líquido (edema) y dolor.

#### Efectos adversos frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 personas)

-Infección grave generalizada
-Neoplasias malignas secundarias (tumores malignos secundarios), neoplasias hematológicas primarias (tumores primarios de origen sanguíneo)
-Anemia hemolítica (trastorno que causa una disminución en la masa de unas células de la sangre llamadas glóbulos rojos) y anemia hemolítica autoinmune (cuando el sistema autoinmune ataca a las células del propio organismo)
-Anemia, neutropenia febril (disminución severa del número de unas células llamadas neutrófilos en sangre, que puede provocar fiebre)
-Reacción alérgica
-Confusión, desorientación
-Dificultad para dormir, ansiedad
-Mareo
-Conjuntivitis

-Aumento del número de latidos del corazón (taquicardia), soplo cardiaco, flujo de sangre insuficiente hacia el corazón (isquemia miocárdica)  
-Infiltrados intersticiales pulmonares (acumulación de sustancias extrañas en el interior del tejido pulmonar)  
-Infiltración pulmonar (acumulación en el pulmón de una sustancia extraña a él)  
-Enfermedad pulmonar intersticial (trastorno inflamatorio de las vías aéreas inferiores)  
-Neumonitis (inflamación del tejido del pulmón)  
-Fibrosis pulmonar (enfermedad caracterizada por la formación de cicatrices en los pulmones)  
-Tos, dificultad para respirar que incluye dificultad para respirar que aparece con la actividad física y pitidos agudos y silbantes al respirar (sibilancias), ruidos respiratorios anormales, pitidos al respirar (estertores)  
-Vómitos, dolor abdominal que incluye molestias abdominales y dolor abdominal bajo y alto, diarrea, estreñimiento, gases  
-Urticaria  
-Excesiva producción de sudor, moratones, pequeños derrames cutáneos del tamaño de cabezas de alfiler y de color rojo (petequias), picor  
-Dolor, dolor de espalda, dolor muscular, dolor en las articulaciones, dolor en el tórax, dolor en los huesos, dolor en las extremidades, dolor producido por la inflamación en una articulación  
-Insuficiencia renal (los riñones dejan de funcionar adecuadamente), insuficiencia renal aguda (pérdida rápida y progresiva de la función del riñón) y disfunción renal (mal funcionamiento del riñón)  
-Sensación generalizada de cansancio (astenia), malestar general, escalofríos, acumulación de líquido a nivel superficial (edema periférico), debilidad muscular, disminución del apetito  
-Pequeño trauma (contusión)

#### Efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1 000 personas)

-Infecciones que aparecen cuando las defensas están bajas (infecciones oportunistas)  
-Escasez de todos los elementos celulares de la sangre de forma prolongada debido a una supresión de la función de la médula ósea (supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada)  
-Enfermedad en que la médula ósea no funciona correctamente y no se producen suficientes glóbulos rojos normales (anemia aplásica)  
-Elevación persistente de unas células de la sangre llamadas eosinófilos (Hiper eosinofilia)  
-Desarrollo incompleto y defectuoso de las células que se forman en la médula ósea (Síndrome mielodisplásico)  
-Destrucción masiva de las células cancerígenas (Síndrome de lisis tumoral)  
-Disminución del nivel de conciencia  
-Alteración del sistema nervioso (Toxicidad neurológica), que incluye: neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora (parálisis), polineuropatía y paraparesia (parapleja ligera)  
-Aumento de la bilirrubina y las transaminasas (sustancias y proteínas que hay en el organismo y que nos dicen cómo funciona el hígado)  
-Síndrome de Stevens-Johnson (trastorno grave que afecta a la piel, las mucosas y a los órganos internos)

#### Efectos adversos raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10 000 personas)

-Fallo cardíaco, alteración del ritmo del latido del corazón (arritmia)  
Desde que el medicamento está comercialmente disponible, se han comunicado los siguientes efectos adversos adicionales:  
Como consecuencia de la supresión del sistema inmune prolongada, asociada al uso de análogos de los nucleósidos como Dricaleu se han observado casos de neoplasias. Los tumores malignos hematológicos primarios son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

#### Pacientes que padecen Leucemia Linfocítica Crónica:

A continuación se listan los efectos adversos vistos durante los ensayos clínicos en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica y durante la comercialización del medicamento (independientemente de la indicación).

#### Efectos adversos muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 personas)

-Dolor de cabeza  
-Fiebre, cansancio, reacción en el lugar de administración que incluye reacción en el lugar donde se administra el medicamento a través de un tubo (catéter) con aparición de enrojecimiento (eritema) e infección de la piel. También incluye reacción en el lugar de la infusión con aparición de infección  
de la piel con formación de ampollas (celulitis), enrojecimiento (eritema), irritación, acumulación de líquido (edema), dolor, infección e inflamación de la pared de una vena (flebitis).

#### Efectos adversos frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 personas)

-Infección grave generalizada  
-Neumonía, presencia de bacterias en sangre (bacteriemia), infección de la piel con formación de ampollas (celulitis), infección localizada  
-Neoplasias malignas secundarias (tumores malignos secundarios), Neoplasias hematológicas primarias (tumores primarios de origen sanguíneo)  
-Anemia hemolítica (trastorno que causa una disminución en la masa de unas células de la sangre llamadas glóbulos rojos) y anemia hemolítica autoinmune (anemia producida cuando el sistema autoinmune ataca a las células rojas del propio organismo)  
-Disminución en sangre del número de unas células llamadas plaquetas (trombocitopenia), que conlleva hemorragias o pequeños derrames cutáneos del tamaño de cabezas de alfiler y de color rojo (petequias), anemia

-Reacción alérgica  
-Confusión, desorientación  
-Inflamación de la pared de una vena (flebitis)  
-Infiltrados intersticiales pulmonares (acumulación de sustancias extrañas en el interior del tejido pulmonar)  
-Infiltración pulmonar (acumulación en el pulmón de una sustancia extraña a él)  
-Enfermedad pulmonar intersticial (trastorno inflamatorio de las vías aéreas inferiores)  
-Neumonitis (inflamación del tejido del pulmón)  
-Fibrosis pulmonar (enfermedad caracterizada por la formación de cicatrices en los pulmones)  
-Tos, dificultad para respirar que incluye dificultad para respirar que aparece con la actividad física, ruidos respiratorios anormales, pitidos al respirar (estertores)  
-Náuseas, diarrea, vómitos  
-Urticaria  
-Erupción cutánea que incluye erupción con manchas y pápulas (exantema maculopapuloso), erupción que produce picor (exantema pruriginoso), y erupción con pus (exantema pustulosa) y enrojecimiento en forma de manchas o difuso de la piel (eritema), excesiva producción de sudor, formación de manchas rojas de la piel (púrpura)  
-Dolor, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de huesos y músculos, dolor en las extremidades  
-Insuficiencia renal (los riñones dejan de funcionar adecuadamente), insuficiencia renal aguda (pérdida rápida y progresiva de la función del riñón) y disfunción renal (mal funcionamiento del riñón)  
-Sensación generalizada de cansancio (astenia), debilidad muscular, acumulación de líquido (edema), acumulación de líquido a nivel local

(edema localizado), acumulación de líquido a nivel superficial (edema periférico), sonido anormal, fijo y burbujeante producido por aire en los conductos pulmonares (crepitantes)

#### Efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1 000 personas)

-Infecciones que aparecen cuando las defensas están bajas (infecciones oportunistas)  
-Escasez de todos los elementos celulares de la sangre de forma prolongada debido a una supresión de la función de la médula ósea (supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada)  
-Enfermedad en que la médula ósea no funciona correctamente y no se producen suficientes glóbulos rojos normales (anemia aplásica)  
-Elevación persistente de unas células de la sangre llamadas eosinófilos (Hiper eosinofilia)  
-Desarrollo incompleto y defectuoso de las células que se forman en la médula ósea (Síndrome mielodisplásico)  
-Destrucción masiva de las células cancerígenas (Síndrome de lisis tumoral)  
-Disminución del nivel de conciencia  
-Alteración del sistema nervioso (Toxicidad neurológica), que incluye: neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora (parálisis), polineuropatía y paraparesia (parapleja ligera)  
-Conjuntivitis  
-Aumento de la bilirrubina y las transaminasas (sustancias y proteínas que hay en el organismo y que nos dicen cómo funciona el hígado)  
-Síndrome de Stevens-Johnson (trastorno grave que afecta a la piel, las mucosas y a los órganos internos)

Después de meses o hasta años después del tratamiento con Dricaleu se han observado infecciones causadas por herpes (Retinitis herpética: infección de la retina causada por el virus del herpes, Herpes zoster).

Desde que el medicamento está comercialmente disponible, se han comunicado los siguientes efectos adversos adicionales:  
Como consecuencia de la supresión del sistema inmune prolongada, asociada al uso de análogos de los nucleósidos como Dricaleu se han observado casos de neoplasias. Los tumores malignos hematológicos primarios son también un factor de riesgo de neoplasias malignas secundarias.

#### Experiencia de seguridad después de la administración intravenosa o subcutánea en pacientes con esclerosis múltiple

Mientras que el uso de Cladribina no puede ser recomendado en indicaciones diferentes a la leucemia de células vellosas o leucemia linfocítica crónica, y tampoco se puede recomendar la administración subcutánea, se dispone de datos de las siguientes investigaciones que fueron diseñadas para evaluar la eficacia potencial del medicamento en el tratamiento de esclerosis múltiple.

En dos estudios que emplearon vía intravenosa, Cladribina fue infundida en dosis oscilando desde 0,087 a 0,1 mg/kg/día durante siete días, repitiéndose este régimen por un total de 4 a 6 meses. Las dosis acumuladas alcanzadas así, oscilaron desde 2,8 a 3,65 mg/kg. Adicionalmente, en tres estudios que utilizaron vía subcutánea, Cladribina fue administrada en dosis oscilando desde 0,07 a 0,14 mg/kg/día durante 5 días, siendo este régimen repetido durante un total de 2 a 6 meses. Las dosis totales acumuladas administradas así, oscilaron desde 0,7 a 2,1 mg/kg.

El perfil de seguridad establecido basado en estos estudios refleja la linfocitotoxicidad y efectos supresores de médula ósea esperados del medicamento y es consistente con el perfil de seguridad atribuible a la vía de administración intravenosa en las indicaciones actualmente recomendadas para LCV y LLC.

En estos estudios, la mayoría de los eventos adversos más frecuentemente reportados, incluyendo reacciones adversas serias, fueron eventos asociados típicamente con la enfermedad subyacente. La mayoría ocurrió con frecuencia comparable en los sujetos del grupo placebo y de los tratados con Cladribina. Se observó inflamación y/o dolor en el sitio de inyección con la inyección subcutánea del medicamento en estudio. Los sujetos tratados con Cladribina tuvieron una incidencia mayor de infección en el tracto respiratorio superior, púrpura, hipertonia y debilidad muscular que los sujetos tratados con placebo, con una diferencia entre los grupos en la incidencia de debilidad muscular debida principalmente a los resultados obtenidos por un solo investigador. Con la excepción de una incidencia mayor de trombocitopenia después de re-tratamiento (8% en comparación al tratamiento inicial (4%), no hubo diferencias notables en el perfil de reacciones adversas asociadas con un tratamiento inicial de Cladribina versus el re-tratamiento, entre los 78 sujetos que recibieron más de un curso de tratamiento de Cladribina.

Las reacciones adversas menos comunes, pero clínicamente importantes, incluyeron las asociadas con mielosupresión y función inmune comprometida (neumonía, anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia, e infecciones con herpes simple o de herpes zoster), y éstas ocurrieron o de manera exclusiva o con incidencia y severidad aumentada en sujetos que recibieron dosis acumulada de Cladribina de 2,8 mg/kg o mayor, particularmente cuando la dosis total se administró en un intervalo tan corto como de cuatro meses.

#### Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas a partir de la disponibilidad comercial del medicamento. Las frecuencias presentadas entre paréntesis se obtienen de los datos de estudios clínicos. Estas reacciones adversas han sido reportadas principalmente en pacientes que han recibido múltiples ciclos de Cladribina Inyección.

*Infecciones e infestaciones:* Shock séptico (frecuente). Han ocurrido infecciones oportunistas (poco frecuente) en la fase aguda del tratamiento. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (no conocida).

*Trastornos hematológicos y del sistema linfático:* Supresión de la médula ósea con pancitopenia prolongada (poco frecuente), incluyendo algunos reportes de anemia aplásica (poco frecuente); anemia hemolítica (incluyendo anemia hemolítica autoinmune) (frecuente), reportada en pacientes con neoplasias linfoides, ocurriendo dentro de las primeras semanas después del tratamiento; hiper eosinofilia (poco frecuente). Han sido reportados casos raros de síndrome mielodisplásico (poco frecuente).

*Trastornos del sistema inmune:* Hipersensibilidad (frecuente).

*Trastornos del metabolismo y nutrición:* Síndrome de lisis tumoral (poco frecuente).

*Trastornos psiquiátricos:* Confusión (incluyendo desorientación) (frecuente).

*Trastornos del sistema nervioso:* Depresión del nivel de conciencia (poco frecuente), toxicidad neurológica (poco frecuente) (incluyendo neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora (parálisis), polineuropatía, paraparesia); sin embargo, raramente se reportó toxicidad neurológica severa después del tratamiento con regimenes de dosis regulares de Cladribina.

*Trastornos oculares:* Conjuntivitis (frecuente).

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* infiltrados intersticiales pulmonares (frecuente) (incluyendo infiltración pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar); en la mayoría de los casos se identificó una etiología infecciosa.

*Trastornos hepatobiliares:* Reversible, generalmente leve, aumentos en bilirrubina (poco frecuente) y transaminasas (poco frecuente).

*Trastornos de la piel y tejidos:* Urticaria (frecuente), síndrome Stevens-Johnson (poco frecuente).

*Trastornos renales y urinarios:* Insuficiencia renal (frecuente) (incluyendo falla renal aguda, deterioro renal).

#### Comunicación de efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Dricaleu puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para notificación de eventos adversos relacionados con un medicamento: <https://primaryreporting.who-umc.org/UY>

#### SOBREDOSIS

En un estudio de Fase I con 31 pacientes en el cual Cladribina Inyectable fue administrado en altas dosis (4 a 9 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas) durante 7-14 días concomitantemente con ciclofosfamida e irradiación corporal total, como preparación para el trasplante de médula ósea, se reportó nefrotoxicidad aguda, neurotoxicidad de comienzo tardío, severa supresión de médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia y síntomas gastrointestinales.

Seis pacientes (19%) desarrollaron manifestaciones de disfunción/insuficiencia renal aguda (por ejemplo, acidosis, anuria, creatinina sérica elevada, etc.) dentro de 7 a 13 días después de iniciado el tratamiento con Cladribina Inyectable; 5 de los pacientes afectados requirieron diálisis. La insuficiencia renal fue reversible en 2 de estos pacientes. Se observó evidencia de lesión tubular en la autopsia en 2 (de 4) pacientes cuya función renal no se había recuperado al momento de la muerte. Algunos de estos pacientes habían sido tratados también con otros medicamentos con potencial nefrotóxico conocido.

Once pacientes (35%) experimentaron toxicidad neurológica de instalación tardía. En la mayoría de los casos, ésta se caracterizó por debilidad motora progresiva e irreversible de las extremidades superiores y/o inferiores (paraparesia/cuadriparesia), observado 35 a 84 días después de comenzar el tratamiento a altas dosis.

Se observó polineuropatía periférica axonal en un estudio de aumento de dosis a los niveles más elevados de dosis (aproximadamente 4 veces la dosis recomendada para leucemia de células vellosas) en pacientes que no recibían ciclofosfamida o radiación corporal total. La prueba neurológica no invasiva fue consistente con enfermedad de desmielinización.

No existe antídoto específico conocido. No se sabe aún si la droga puede ser removida por diálisis o hemofiltración. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de la administración de Cladribina Inyectable, observación cuidadosa y adecuadas medidas de sostén.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962- 6666 / 2247 Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

**En Uruguay:** Centro de Toxicología CIAT: Tel. 1722.

#### INCOMPATIBILIDADES

Dado que los datos de compatibilidad disponibles son limitados, se aconseja adherencia a los diluyentes recomendados y sistemas de infusión.

Las soluciones conteniendo Cladribina Inyectable no deben ser mezcladas con otros medicamentos intravenosos o aditivos o infundidos simultáneamente a través de una vía intravenosa común, debido a que no se han realizado ensayos de compatibilidad.

Si la misma vía intravenosa es utilizada para infusión secuencial de diferentes medicamentos, la vía debe ser lavada con un diluyente compatible antes y después de la infusión de Cladribina Inyectable. (Ver "Instrucciones para el uso / manipulación").

No se recomienda el uso de dextrosa 5% como un diluyente debido a que aumenta la degradación de Cladribina.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Cuando se conserva en condiciones de refrigeración entre 2°C a 8°C, protegido de la luz, los frascos cerrados de Cladribina Inyectable son estables hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Una vez diluido, las soluciones conteniendo Cladribina inyectable deben ser administradas en el momento.

#### Precauciones especiales de conservación

Almacén refrigerado entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz durante el almacenamiento. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

#### PRESENTACIÓN

**Dricaleu** se presenta como una solución estéril, libre de conservantes, isotónica, conteniendo 10 mg (1 mg/ml) de Cladribina, en frascos de uso único conteniendo 10 ml.  
**Dricaleu** está disponible en envases conteniendo 1 y 7 frascos de 10 ml.

#### INSTRUCCIONES PARA EL USO / MANIPULACIÓN

Antes de ser administrado, Cladribina Inyectable para aplicación intravenosa debe ser diluido con el diluyente indicado. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático, deben observarse las técnicas asepticas y precauciones ambientales pertinentes en la preparación de la solución de Cladribina Inyectable.

Los medicamentos para administración parenteral deben ser examinados visualmente por material particulado o decoloración antes de su administración, siempre que la solución o el envase lo permitan. Puede formarse un precipitado durante la exposición de Cladribina Inyectable a bajas temperaturas; puede ser re-solubilizado dejando que la solución se atempere naturalmente a temperatura ambiente y agitando energicamente. NO CALENTAR NI INTRODUCIR EN EL MICROONDAS.

Debe tenerse cuidado en asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Los frascos de Cladribina Inyectable son para un solo uso únicamente. Cualquier porción no utilizada debe ser desechada de forma

apropiada.

Los posibles riesgos asociados con los agentes citotóxicos están bien establecidos, y se deben tomar las precauciones apropiadas al manipular, preparar y administrar Cladribina Inyectable. Se recomienda utilizar guantes descartables y ropa protectora. Si Cladribina Inyectable entra en contacto con la piel o membranas mucosas, lavar inmediatamente la superficie con copiosas cantidades de agua. Se han publicado varias guías de recomendación sobre este particular. No hay un acuerdo general en relación a que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarios o apropiados. Refiérase a las guías y a todas las regulaciones aplicables para el desecho de restos de citotóxicos de su institución.

#### LCV:

Preparación de una dosis única diaria para aplicación intravenosa: Cladribina Inyectable debe ser pasado a través de un filtro de jeringa estéril hidrofílico de 0,22 µm descartable antes de introducirlo en la bolsa de infusión, antes de cada infusión diaria.

Agregue la dosis calculada (0,09 mg/kg o 0,09 ml/kg) de Cladribina Inyectable a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 ml a 500 ml de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, Ph. Eur.. Realice la infusión continua durante 24 horas. Repita diariamente por un total de 7 días consecutivos. No se recomienda el empleo de dextrosa al 5% como un diluyente debido a que aumenta la degradación de Cladribina.

Mezclas de Cladribina Inyectable son química y físicamente estables por al menos 24 horas a temperatura ambiente y bajo luz fluorescente normal en envases de infusión de PVC más comúnmente disponibles.

#### LLC:

Preparación de una dosis única diaria para aplicación intravenosa: Cladribina Inyectable debe ser pasado a través de un filtro de jeringa estéril hidrofílico de 0,22 µm descartable antes de la introducción en la bolsa de infusión, antes de cada infusión diaria. Agregue la dosis calculada (0,12 mg/kg o 4,8 mg/m<sup>2</sup>) de Cladribina Inyectable a través del filtro estéril a una bolsa de infusión conteniendo 100 ml a 500 ml de Cloruro de Sodio 0,9%, USP. Infundir continuamente durante 2 horas. Repita diariamente por un total de 5 días consecutivos. No se recomienda el empleo de dextrosa 5% como diluyente porque aumenta la degradación de Cladribina.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.**

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en:

#### Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica.

**En Uruguay:** Importador y Representante Laboratorio Varifarma Uruguay (Neothicals Ltda.) Cesar Cortinas 2037 - Montevideo.  
Línea gratuita en Uruguay Tel. 00-1-866-978-8366  
D.T. Quim. Farm. Serrana Sanchez.  
Reg. M.S.P. N° 46855

Fecha última revisión: Noviembre 2022.



VARIFARMA