

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LITAK 2 mg/ml solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene 2 mg de cladribina (2-CdA). Cada vial contiene 10 mg de cladribina en 5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

LITAK está indicado para el tratamiento de la leucemia de células pilosas.

### **4.2 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 (ver sección 4.4).

#### *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  $\leq 50$  ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh  $\geq 6$ ) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

LITAK está contraindicado en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.3).

### 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.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia.

Pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina  $\leq 50$  ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh  $\geq 6$ ) (ver también sección 4.4).

Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La cladribina es un antineoplásico e inmunosupresor que puede provocar reacciones adversas tóxicas de importancia considerable, tales como una mielosupresión e inmunosupresión, linfocitopenia prolongada e infecciones oportunistas. Los pacientes bajo tratamiento con la cladribina deben ser controlados permanentemente para detectar todo signo de toxicidad hematológica y no hematológica.

Se aconseja proceder con especial precaución y evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la administración de cladribina en pacientes con un mayor riesgo de infección, de insuficiencia o de infiltración medular manifiesta, en aquéllos que hayan recibido tratamientos mielosupresores previos, así como en personas con insuficiencia renal o hepática sospechada o manifiesta. Los pacientes con una infección activa deben ser tratados de esta afección subyacente antes de recibir tratamiento con cladribina. Si bien no se recomienda por lo general una profilaxis contra la infección, ésta puede ser aconsejable antes del tratamiento con cladribina en pacientes con sistema inmunológico comprometido o en pacientes con una agranulocitosis de fondo.

Ante la aparición de signos de toxicidad grave, el médico debería considerar la posibilidad de postergar o interrumpir el tratamiento con el medicamento hasta que se resuelvan las complicaciones graves. En el caso de infecciones, se debe iniciar un tratamiento antibiótico adecuado.

Se recomienda administrar a pacientes tratados con cladribina productos/componentes de células sanguíneas irradiadas para prevenir una reacción de rechazo injerto frente a huésped, relacionada con las transfusiones (Ta-GVHD).

### 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 con cladribina. En algunos de estos casos se ha descrito una asociación con linfopenia prolongada. Los médicos deben tener en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que hayan empeorado.

La evaluación propuesta de la LMP comprende una consulta de neurología, resonancia magnética del cerebro y análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Un resultado negativo en la PCR del VJC no descarta la LMP. 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.

#### Tumores malignos secundarios

Como ocurre con todos los análogos de nucleósidos, el tratamiento con cladribina está asociado a una mielosupresión y a una inmunosupresión profunda y prolongada. El tratamiento con estas sustancias está asociado a la aparición de tumores malignos secundarios. Tumores secundarios pueden aparecer en pacientes con leucemia de células pilosas. Su frecuencia varía ampliamente del 2% al 21%. El mayor riesgo se presenta a los 2 años del diagnóstico, con una mediana de entre 40 y 66 meses. Las frecuencias acumulativas de tumores malignos secundarios después del diagnóstico de una leucemia de células pilosas son del 5% después de 5 años, del 10–12% después de 10 años y del 13–14% después de 15 años, respectivamente. Después del tratamiento con cladribina, la incidencia de tumores malignos secundarios es del 0% al 9,5% después de una mediana de periodo de observación de 2,8 a 8,5 años. La frecuencia de aparición de tumores malignos secundarios después de un tratamiento con LITAK fue del 3,4% en los 232 pacientes con leucemia de células pilosas tratados durante un periodo de 10 años. La mayor incidencia de tumores malignos secundarios con LITAK fue del 6,5% después de una mediana de seguimiento de 8,4 años. Por tal razón, los pacientes tratados con cladribina deben ser controlados regularmente.

#### Toxicidad hematológica

Durante el primer mes siguiente al tratamiento, la mielosupresión es más notable y pueden ser necesarias transfusiones de eritrocitos o de plaquetas. Los pacientes con síntomas de depresión medular deben ser tratados con precaución, ya que cabe esperar que este fenómeno se acentúe. Hay que evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios terapéuticos en pacientes con infecciones activas o sospechadas. En pacientes con una infiltración medular relacionada con la enfermedad o con antecedentes de tratamiento mielosupresor aumenta el riesgo de mielotoxicidad grave e inmunodepresión prolongada. En esos casos son precisos la reducción de la dosis y el control regular del paciente. La pancitopenia es normalmente reversible, y la intensidad de la aplasia medular depende de la dosis. Cabe esperar una mayor incidencia de infecciones oportunistas durante el tratamiento y 6 meses después de la terapia con cladribina. Un control regular y meticuloso del conteo de células sanguíneas es esencial durante el tratamiento y 2 a 4 meses después de la terapia con cladribina, para detectar posibles reacciones adversas y las consiguientes complicaciones (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hemólisis o hemorragias), y para vigilar la recuperación hematológica. Fiebre de origen desconocido suele aparecer en pacientes tratados por leucemia de células pilosas. Esta fiebre se manifiesta con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El origen de estos episodios febriles debe ser investigado mediante análisis de laboratorio y estudios radiológicos. Menos de una tercera parte de estos accesos febriles está asociada a una infección documentada. En caso de fiebre relacionada con infecciones o una agranulocitosis, está indicado un tratamiento con antibióticos.

#### Insuficiencia renal y hepática

No se dispone de datos fiables sobre el uso de LITAK en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La experiencia clínica es muy limitada, y todavía no se ha establecido la seguridad de LITAK en estos pacientes (ver las secciones 4.3 y 5.2).

En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, conocida o sospechada, es necesario un tratamiento muy cuidadoso. Se aconseja una evaluación periódica de las funciones renal y hepática, si está clínicamente indicado, de todos los pacientes tratados con LITAK.

#### Pacientes de edad avanzada

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. El riesgo requiere una evaluación individual en cada caso (ver sección 4.2).

### Prevención del síndrome de lisis tumoral

En los pacientes con una elevada carga tumoral deben iniciarse, 24 horas antes de comenzar con la quimioterapia, un tratamiento profiláctico con alopurinol para controlar los niveles séricos del ácido úrico así como una hidratación adecuada o incrementada. Se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg de alopurinol durante 2 semanas. En caso de acumulación de ácido úrico sérico por encima de los valores normales, la dosis de alopurinol puede aumentarse hasta 300 mg/día.

### Fertilidad

Se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina no engendrar hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina (ver las secciones 4.6 y 5.3).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido al posible aumento de la toxicidad hematológica y de la supresión medular, la cladribina no debe utilizarse junto con otros medicamentos mielosupresores. No se ha observado ni *in vitro* ni *in vivo* un efecto de la cladribina sobre la actividad de otros antineoplásicos (por ejemplo, doxorubicina, vincristina, citarabina, ciclofosfamidias). Sin embargo, un estudio *in vitro* ha revelado una resistencia cruzada entre la cladribina y la mostaza nitrogenada (clometina); para la citarabina, un autor describe una reacción cruzada *in vivo* sin pérdida de actividad.

Debido al metabolismo intracelular similar, puede haber una resistencia cruzada con otros análogos de nucleósidos como la fludarabina o la 2-desoxicoformicina. Por eso no se recomienda la administración simultánea de análogos de nucleósidos y cladribina.

Se ha demostrado que los corticosteroides aumentan el riesgo de infecciones graves si se usan en combinación con la cladribina y, por lo tanto, no deberían administrarse el mismo tiempo que la cladribina.

Como pueden esperarse interacciones con otros medicamentos que sufran fosforilación intracelular, como los agentes antivirales, o inhibidores de la adenosina, no se recomienda su administración simultánea con la cladribina.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

La cladribina causa malformaciones congénitas graves si se administra durante el embarazo. Los estudios en animales y los estudios *in vitro* con líneas celulares humanas demostraron la teratogenia y la mutagenia de la cladribina. La cladribina está contraindicada en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. En caso de embarazo durante el tratamiento con cladribina, se les debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.

### Lactancia

Datos limitados procedentes de informes de casos han mostrado que cladribina se excreta en la leche materna. Todavía no se ha establecido bien la cantidad. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina.

### Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la cladribina sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de toxicidad realizado en monos *Cynomolgus*, se ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de las células que se generan rápidamente, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad en los seres humanos. Podría esperarse que los fármacos antineoplásicos, como la cladribina, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas, tengan efectos adversos sobre la gametogénesis en los seres humanos (ver sección 5.3).

Se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina que no engendren hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina (ver sección 4.4).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

LITAK tiene un efecto importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En caso de producirse ciertas reacciones adversas con una posible repercusión en el rendimiento (por ejemplo, mareos, muy frecuente, o somnolencia, que puede producirse a causa de una anemia, que es muy frecuente), se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas.

### **4.8 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $\geq 1/10.000$ ), 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

\* Ver la sección descriptiva a continuación.

## 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 ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ). 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 ( $< 50 \times 10^9/l$ ) 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 cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca, 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** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 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  $\geq 4$  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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 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 nucleosídicos, 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 ribonucleótidos 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.

## 5.2 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  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$  después de una perfusión intravenosa continua fue de 5,1 ng/ml ( $t_{máx}$ : 12 horas) comparada con 51 ng/ml después de una inyección en bolo subcutáneo ( $t_{máx}$ : 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 tricompartmental con semividas  $\alpha$  y  $\beta$  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  $t_{1/2}$  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 (ver sección 4.3).

#### *Uso pediátrico*

No se ha investigado el uso de LITAK en niños (ver sección 4.2).

### *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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La cladribina presenta una toxicidad aguda moderada en ratones, con una LD<sub>50</sub> 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 ( $\geq 0,3$  mg/kg/día), la médula ósea, la piel, las mucosas, el sistema nervioso y los testículos ( $\geq 0,6$  mg/kg/día) y los riñones ( $\geq 1$  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 (ver las secciones 4.4 y 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)  
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

LITAK no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

4 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.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio de tipo I, de 10 ml, con tapón de goma (bromobutilo) protegido por una cápsula de cierre de aluminio.

Los envases contienen 1 o 5 viales con 5 ml de solución cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/275/001  
EU/1/04/275/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14/04/2004

Fecha de la última renovación: 27/03/2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA  
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Alemania

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

El titular de la autorización de comercialización informará a la Comisión Europea acerca los planes de comercialización del medicamento autorizado mediante la presente decisión.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR (ENVASE DE 1 VIAL)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LITAK 2 mg/ml solución inyectable  
cladribina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de cladribina  
10 mg/5 ml

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial que contiene 5 ml de solución inyectable.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico. Precauciones especiales de manipulación (ver el prospecto).

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/275/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR (ENVASE DE 5 VIALES)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LITAK 2 mg/ml solución inyectable  
cladribina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de solución contiene 2 mg de cladribina  
10 mg/5 ml

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

5 viales, cada uno de los cuales contiene 5 ml de solución inyectable.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico. Precauciones especiales de manipulación (ver el prospecto).

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/275/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA EN EL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

LITAK 2 mg/ml solución inyectable  
cladribina  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 mg/5 ml

**6. OTROS**

Citotóxico

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### LITAK 2 mg/ml solución inyectable cladribina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es LITAK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar LITAK
3. Cómo usar LITAK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LITAK
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es litak y para qué se utiliza**

LITAK contiene el principio activo cladribina. La cladribina es un citostático que afecta al crecimiento de los glóbulos blancos malignos (cancerosos), que desempeñan una función importante en la leucemia de células pilosas (tricoleucemia). LITAK se usa para tratar esta enfermedad

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar LITAK**

##### **No use LITAK**

- Si es alérgico a la cladribina o a alguno de los demás componentes de LITAK (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o dando el pecho.
- Si es menor de 18 años.
- Si padece insuficiencia del riñón o del hígado de moderada a grave.
- Si usa otros medicamentos que afectan a la producción de células sanguíneas en la médula ósea (mielosupresión).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar LITAK.

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.

Informe a su médico si tiene o ha tenido:

- Problemas del riñón o del hígado.
- **Infecciones**
  - Si sufre una infección, ésta deberá ser tratada antes de empezar a usar LITAK.
  - Si nota algún signo de infección (por ejemplo, síntomas gripales o fiebre) durante o después del tratamiento con LITAK, informe inmediatamente a su médico.
- Fiebre.

Antes de empezar el tratamiento con LITAK, y durante el mismo, se le realizarán análisis de sangre regulares para verificar si puede continuar el tratamiento sin peligro. Su médico puede decidir que reciba transfusiones de sangre para mejorar la cantidad de células sanguíneas. Además, se controlará si el hígado y los riñones funcionan correctamente.

Los varones que deseen tener hijos deben avisar a su médico antes de iniciar el tratamiento con LITAK. No se deben engendrar hijos durante el tratamiento y hasta seis meses después de concluido el tratamiento con LITAK. Su médico puede asesorarle acerca de la posibilidad de conservar espermatozoides congelados (crioconservación).

### **Otros medicamentos y LITAK**

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. En particular, informe a su médico si toma cualquier medicamento que contenga:

- Corticoesteroides, usados con frecuencia para tratar la inflamación.
- Antivíricos, usados para tratar las infecciones víricas.

NO debe usar LITAK con otros medicamentos que afecten a la producción de células sanguíneas en la médula ósea (mielosupresión).

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar LITAK si está embarazada. Debe tomar las precauciones anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento, y al menos durante seis meses después de la última dosis de LITAK. Si se queda embarazada durante el tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico.

No debe dar el pecho mientras esté siendo tratada con LITAK y por lo menos durante seis meses después de recibir la última dosis de LITAK.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de LITAK sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Si siente somnolencia, lo que puede producirse debido a la cantidad baja de glóbulos rojos causada por el tratamiento con LITAK, o mareos, no debe conducir ni utilizar máquinas.

## **3. Cómo usar LITAK**

Siga siempre las instrucciones de administración de LITAK indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico calculará la dosis que debe recibir en función de su peso corporal y le explicará detalladamente el calendario de tratamiento. La dosis diaria recomendada es de 0,14 mg por kg de peso corporal, durante cinco días consecutivos (ciclo único de tratamiento).

LITAK debe inyectarse debajo de la piel (inyección subcutánea), aproximadamente a la misma hora cada día. Si se inyecta LITAK usted mismo, primero debe recibir una formación adecuada por parte de su médico o enfermero. Encontrará instrucciones detalladas para la inyección al final de este prospecto.

También puede recibir un medicamento adicional que contiene el principio activo alopurinol a fin de reducir el exceso de ácido úrico.

#### **Si usa más LITAK del que debe**

En caso de inyectarse una dosis incorrecta, informe inmediatamente a su médico.

#### **Si olvidó usar LITAK**

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En caso de que olvide inyectarse una dosis, informe inmediatamente a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas o signos durante el tratamiento con LITAK o después del mismo:

- Cualquier signo de infección (por ejemplo, síntomas gripales).
- Fiebre.

No puede excluirse la aparición repetida de una enfermedad maligna (cancerosa). Esto significa que el riesgo de que presente una neoplasia maligna en el futuro es ligeramente mayor que el de las personas sanas. Este riesgo ligeramente aumentado puede deberse a la tricoleucemia o a los tratamientos usados para tratar la enfermedad, incluido LITAK.

Pueden producirse los siguientes efectos adversos:

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- Infecciones.
- Fiebre.
- Cantidad baja de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos y linfocitos) y de plaquetas en los análisis de sangre.
- Cantidad baja de glóbulos rojos, lo que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y somnolencia.
- Disminución de la función del sistema inmunitario del organismo.
- Dolor de cabeza, mareos.
- Ruidos respiratorios anormales, ruidos torácicos anormales, tos.
- Náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea.
- Erupción cutánea, hinchazón, enrojecimiento y dolor alrededor del lugar de la inyección, sudoración.

Las reacciones cutáneas son principalmente leves o moderadas, y generalmente se resuelven en pocos días.

- Cansancio, escalofríos, disminución del apetito.
- Debilidad.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- Presentación repetida de la neoplasia maligna (cancerosa).
- Cantidad baja de plaquetas, que puede causar hemorragia poco habitual (por ejemplo, hemorragias en la nariz o la piel).
- Somnolencia, ansiedad.
- Aumento de la frecuencia cardíaca, ruidos cardíacos anormales, tensión arterial baja, disminución del riego sanguíneo al músculo cardíaco.
- Dificultad para respirar, hinchazón del tejido pulmonar debido a infección, inflamación de la boca y la lengua.
- Dolor abdominal en presencia de una cantidad excesiva de gas en el estómago o los intestinos, principalmente aumentos leves de los valores de los análisis del hígado (bilirrubina, transaminasas), que volverán a los valores normales cuando termine el tratamiento.
- Erupción cutánea con picor (urticaria), enrojecimiento de la piel y dolor cutáneo.
- Hinchazón de los tejidos (edema), malestar, dolor (dolor muscular, dolor en las articulaciones y dolor en los huesos).

**Efectos adversos poco frecuente (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 pacientes)s**

- Anemia causada por destrucción de los glóbulos rojos.
- Somnolencia, adormecimiento y hormigueo de la piel, debilidad, inactividad, trastorno de los nervios periféricos, confusión, alteración de la capacidad para coordinar movimientos.
- Inflamación de los ojos.
- Dolor de garganta.
- Inflamación de una vena.
- Pérdida grave de peso.

**Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- Disminución de la función del hígado.
- Disminución de la función de los riñones.
- Complicaciones causadas por el tratamiento del cáncer debido a la destrucción de las células cancerosas.
- Respuesta de rechazo a las transfusiones de sangre.
- Aumento de la cantidad de ciertos glóbulos blancos (eosinófilos).
- Ictus.
- Trastornos del habla y de la deglución.
- Insuficiencia cardíaca.
- Anomalía del ritmo cardíaco.
- Incapacidad del corazón para mantener una circulación adecuada de la sangre.
- Obstrucción de los intestinos.
- Reacción cutánea alérgica grave (síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell).

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 pacientes)**

- Depresión, ataque epiléptico.
- Hinchazón de los párpados.
- Coágulo de sangre en el pulmón.
- Inflamación de la vesícula.
- Disminución de la función de los órganos debido a cantidades altas de una sustancia específica producida por el organismo (una glucoproteína).

**Comunicación de efectos adversos**

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 este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de LITAK**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

No utilice LITAK después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja exterior después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que la apertura del producto impida el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

No utilice LITAK si observa que el vial está dañado, o que la solución no es cristalina o contiene partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de LITAK**

- El principio activo es la cladribina. Cada ml de solución contiene 2 mg de cladribina. Cada vial contiene 10 mg de cladribina en 5 ml de solución.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

LITAK se comercializa en viales de vidrio que contienen 5 ml de solución inyectable cristalina e incolora. Envase de 1 o 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Alemania

Puede solicitar más información con respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN**

Este apartado contiene información acerca de cómo debe administrarse una inyección de LITAK. Es importante que no trate de administrarse usted mismo la inyección, a menos que el médico o el enfermero le dé instrucciones. Su médico le dirá qué cantidad de LITAK necesita y cuándo debe inyectársela usted mismo. LITAK debe inyectarse debajo de la piel (inyección subcutánea). Si tiene alguna pregunta acerca de la administración de la inyección, pida ayuda a su médico o enfermero.

LITAK es citotóxico y, por lo tanto, debe manipularse con precaución. Cuando el paciente no se autoadministra LITAK, se recomienda el uso de guantes desechables y gafas protectoras al manipular y administrar LITAK. Si LITAK entra en contacto con la piel o los ojos, enjuague inmediatamente la superficie afectada con cantidades abundantes de agua. Las embarazadas deben evitar el contacto con LITAK.

### ***¿Qué necesito para la inyección?***

Para autoadministrarse una inyección por vía subcutánea, necesitará:

- Un vial de LITAK (o dos viales si debe inyectarse más de 5 ml).  
No utilice los viales si están dañados o si la solución no es transparente o contiene partículas.
- Una jeringa estéril (por ej., una jeringa LUER de 10 ml).
- Una aguja para inyección estéril (por ej. 0.5 x 19 mm, 25 G x ¾ pulg.).
- Gasa / algodón empapados de alcohol.
- Un recipiente resistente a los pinchazos para la eliminación segura de las jeringas usadas.

### ***¿Qué debo hacer antes de inyectarme LITAK por vía subcutánea?***

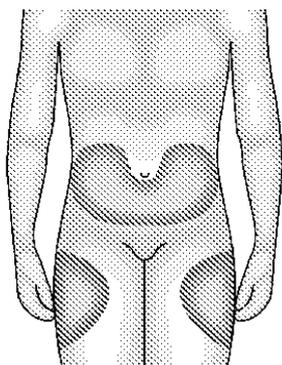
1. Antes de la inyección, deje calentar el vial de LITAK hasta temperatura ambiente.
2. Lávese cuidadosamente las manos.
3. Busque un lugar cómodo y bien iluminado, y ponga todo el material necesario al alcance de la mano.

### ***¿Cómo preparar la inyección?***

Antes de inyectarse LITAK, debe hacer lo siguiente:

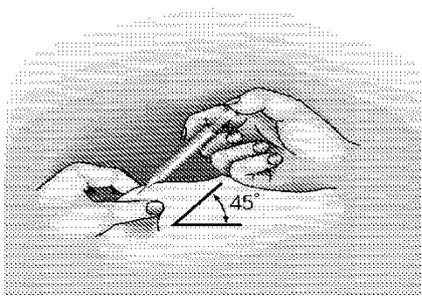
1. Retire la cápsula de cierre protectora roja del vial de LITAK. No extraiga el tapón de goma del vial. Limpie el tapón de goma con una gasa empapada en alcohol. Extraiga la jeringa del envoltorio sin tocar la punta. Extraiga la aguja para inyección del envoltorio e insértela firmemente en la punta de la jeringa. Retire la protección de la aguja sin tocar la aguja.
2. Introduzca la aguja a través del tapón de goma del vial y dé la vuelta al vial y la jeringa. Asegúrese de que la punta de la aguja quede sumergida en la solución.
3. aspire el volumen exacto de LITAK en la jeringa tirando hacia atrás del émbolo (su médico le indicará cuántos ml de LITAK debe inyectarse).
4. Retire la aguja del vial.
5. Asegúrese de que no haya aire en la jeringa: levante la aguja y expulse el aire.
6. Controle que el volumen de solución contenido en la jeringa sea correcto.
7. Inyéctese la solución inmediatamente.

### *¿Dónde debo aplicarme la inyección?*



En este dibujo se indican las zonas más convenientes para aplicarse la inyección: la parte superior de los muslos y el abdomen, salvo la zona que rodea el ombligo. Si otra persona le aplica la inyección, también puede hacerlo en el lado externo de los brazos o en las nalgas.

### *¿Cómo debo aplicarme la inyección?*



1. Desinfecte la piel con una gasa/algodón empapados en alcohol. Espere hasta que se seque y pellizque la piel tomándola entre el pulgar y el índice, sin apretarla.
2. Introduzca toda la aguja en la piel en un ángulo de 45°, tal como se muestra en el dibujo.
3. Retire ligeramente el émbolo para asegurarse de no haber pinchado ningún vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, extraiga la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
4. Inyecte el líquido lenta y regularmente durante 1 minuto aproximadamente, manteniendo siempre la piel pellizcada entre los dedos.
5. Después de inyectar el líquido, retire la aguja.
6. Arroje la jeringa usada en un recipiente resistente a los pinchazos. Use una jeringa y una aguja para inyección nuevas para cada inyección. Los viales están destinados a un solo uso. Devuelva los viales abiertos con restos de solución no utilizada a su médico o farmacéutico para su correcta eliminación.

### *Eliminación de jeringas usadas*

Arroje las jeringas usadas en un recipiente resistente a las pinchaduras y consérvelo fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elimine el recipiente resistente a los pinchazos según las instrucciones de su médico, enfermero o farmacéutico.

No arroje jeringas usadas al recipiente de la basura de su casa.

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para cladribina (aparte de los medicamentos indicados para la esclerosis múltiple), las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre la excreción de cladribina en la leche materna procedentes de la bibliografía, el PRAC considera que la excreción de cladribina en la leche materna es al menos una posibilidad razonable. El PRAC llegó a la conclusión de que la información del producto de los medicamentos que contienen cladribina (aparte de los medicamentos indicados para la esclerosis múltiple) se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para cladribina (aparte de los medicamentos indicados para la esclerosis múltiple), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen cladribina (aparte de los medicamentos indicados para la esclerosis múltiple) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las autorizaciones de comercialización.