

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO

LEUSTATIN 10 mg/10 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone monodose contiene 10 mg di Cladribina (1 mg/ml)

Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro, sodio fosfato bibasico eptaidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione tamponata sterile monouso per infusione endovenosa continua, da diluirsi prima dell'uso. La soluzione ha un pH compreso tra 5,5 e 8,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- LEUSTATIN è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC).

- LEUSTATIN è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B che non hanno risposto o la cui malattia è progredita durante o dopo il trattamento con almeno un protocollo terapeutico standard contenente un agente alchilante.

4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

LCC

La posologia consigliata prevede un singolo ciclo di trattamento, della durata di 7 giorni consecutivi, con somministrazione per infusione endovenosa continua di 0,09 mg/kg/die di cladribina. Scostamenti da questo schema posologico non sono consigliati.

I pazienti che non rispondono dopo il primo ciclo di trattamento è improbabile che possano trarre beneficio da successivi trattamenti.

LLC

La dose consigliata è di 0,12 mg/Kg/die (4.8 mg/m²/die) somministrata per infusione endovenosa continua di 2 ore per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni.

Si consiglia di sottoporre i pazienti responder fino ad un massimo di 6 cicli di trattamento con LEUSTATIN.

Nei pazienti non – responder si consiglia di non superare i due cicli di trattamento.

Modo di somministrazione

Il contenuto del flacone di LEUSTATIN dovrà essere diluito con appropriato diluente prima della somministrazione.

Poichè il preparato non contiene alcun conservante ad attività batteriostatica o battericida, **la preparazione della soluzione deve essere fatta in condizioni asettiche e adottando idonee precauzioni ambientali.**

Per maggiori dettagli concernenti la preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

Bambini:

La sicurezza e l'efficacia di LEUSTATIN nei bambini non è stata stabilita.

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

LEUSTATIN è un potente agente antineoplastico e può determinare gravi effetti tossici, quali mieloimmunosoppressione, linfocitopenia persistente ed infezioni opportunistiche. Esso deve essere somministrato sotto stretto controllo di clinici qualificati ed esperti nell'uso di farmaci antineoplastici.

LLC

I pazienti che hanno mostrato progressione della malattia durante il trattamento con fludarabina, difficilmente possono rispondere al trattamento con cladribina. L'uso di LEUSTATIN in questi pazienti è, pertanto, sconsigliato. Sono stati segnalati effetti indesiderati gravi (ad esempio, infezioni respiratorie, polmonite ed infezioni virali della pelle), comprese le infezioni fatali (per esempio sepsi) (vedere paragrafo 4.8- Effetti indesiderati).

Eventuali infezioni concomitanti devono essere risolte prima di iniziare il trattamento con LEUSTATIN.

In caso di positività al test di Coombs, i pazienti devono essere attentamente monitorati per possibile emolisi.

Pazienti con conta leucocitaria iniziale elevata devono essere trattati con allopurinolo ed adeguatamente idratati per alleviare i potenziali effetti della sindrome da lisi tumorale.

I pazienti con infezioni concomitanti da Herpes devono essere trattati con acyclovir.

I pazienti anziani devono essere trattati dopo valutazione individuale e attuando un attento monitoraggio della conta ematica e della funzione renale ed epatica. Il rischio richiede una valutazione caso per caso.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Sono stati segnalati casi di PML, compresi casi fatali, con l'uso di cladribina. La PML è stata segnalata da 6 mesi a diversi anni dopo il trattamento con cladribina. In molti di questi casi è stata segnalata un'associazione con linfopenia prolungata. I medici devono considerare la PML nella diagnosi differenziale in pazienti che presentano segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento.

La valutazione suggerita per la PML include consulto neurologico, risonanza magnetica del cervello e analisi del liquido cerebrospinale per il DNA del virus JC (JCV) mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) o biopsia cerebrale con test del JCV. Una PCR negativa per il JCV non esclude la PML. Possono essere giustificati ulteriori controlli e valutazioni se non è possibile stabilire una diagnosi alternativa. I pazienti con sospetta PML non devono essere sottoposti a ulteriori trattamenti con cladribina.

Depressione midollare

L'effetto depressivo di LEUSTATIN sull'attività midollare, consistente in neutropenia, anemia e trombocitopenia deve essere sempre considerato. Questo è di solito reversibile e sembra essere dose-dipendente.

La mielosoppressione è particolarmente rilevabile durante il primo mese successivo al trattamento.

Durante e dopo il trattamento i parametri ematologici dei pazienti dovranno quindi essere controllati regolarmente (in particolare durante i primi 2 mesi) al fine di valutare l'entità della depressione ematopoietica. Si consiglia cautela nei pazienti con gravi disfunzioni midollari di qualsiasi origine.

(vedere Esami di Laboratorio al paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego ed al paragrafo 4.8 Effetti Indesiderati).

A causa della prolungata immunosoppressione associata con l'uso di analoghi nucleosidici come LEUSTATIN, esiste il rischio potenziale di insorgenza di tumori secondari. Anche le neoplasie primarie ematologiche sono un fattore di rischio per l'insorgenza di tumori secondari.

LCC

Durante le prime due settimane di trattamento, le concentrazioni di emoglobina, piastrine e neutrofili diminuiscono e successivamente si normalizzano entro i due mesi successivi all'inizio del trattamento.

La mielosoppressione è stata rilevata particolarmente durante il primo mese successivo al trattamento. Si raccomanda il controllo dei parametri ematologici dei pazienti durante i primi 2 mesi successivi al trattamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

LLC

Durante i primi due cicli di trattamento con LEUSTATIN le concentrazioni di emoglobina, piastrine e neutrofili raggiungono il nadir solitamente osservato nel secondo ciclo. Non sembra svilupparsi tossicità cumulativa in seguito a cicli successivi di terapia. Si raccomanda il controllo dei parametri ematologici durante il trattamento con LEUSTATIN.

Neurotossicità

Con l'uso di dosaggi molto elevati (da 4 a 9 volte quelli consigliati per LCC), si sono manifestati segni di tossicità neurologica irreversibile (paraparesi/tetraparesi). La neurotossicità sembra essere dose-correlata; tuttavia, nei pazienti trattati con le dosi consigliate (0,09 mg/kg/die per 7 giorni) si sono manifestati raramente segni di neurotossicità.

Il medico dovrà considerare di ridurre o sospendere il trattamento qualora compaiano segni di neurotossicità.

Febbre/Infezioni

LCC

Durante gli studi clinici, episodi febbrili associati all'uso di LEUSTATIN sono stati rilevati in circa il 72% (89/124) dei pazienti.

La maggior parte degli episodi febbrili è comparsa durante il 1° mese di trattamento e non era associata con una infezione accertata.

LLC

Episodi di iperpiressia sono stati riportati nel 22 – 24% dei pazienti durante il primo ciclo di trattamento e in meno del 3% durante i cicli successivi. Il 32,5% dei pazienti (40/123) ha riportato almeno una infezione durante il primo ciclo. Le infezioni comparse in almeno il 5% dei casi sono state: infezioni respiratorie (8,9%), polmoniti (7,3%), infezioni batteriche (5,7%) ed infezioni dermatologiche virali (5,7%).

Circa il 70% dei pazienti ha riportato almeno una infezione durante il periodo complessivo della sperimentazione clinica, compreso trattamento e follow up.

Dal momento che la maggior parte degli episodi febbrili si è verificata in pazienti neutropenici, questi soggetti dovranno essere tenuti sotto attento controllo durante il 1° mese e dovranno essere sottoposti a terapia antibiotica, se indicato clinicamente.

Gli episodi febbrili dovranno essere valutati con appropriate indagini di laboratorio e radiologiche.

Il medico dovrà valutare con molta attenzione i rischi ed i benefici derivanti dalla somministrazione del farmaco a pazienti con infezioni in atto. Poiché la febbre può essere accompagnata da una aumentata perdita di liquidi, i pazienti devono essere tenuti ben idratati (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Sindrome da lisi tumorale

Sono stati segnalati rari casi di sindrome da lisi tumorale in pazienti affetti da altre emopatie maligne ad elevato carico di cellule tumorali e trattati con cladribina.

Effetto sulla funzione epatica e renale

Insufficienza renale acuta è comparsa in alcuni pazienti trattati con dosi elevate di LEUSTATIN.

Dato che non vi sono dati adeguati sul trattamento di pazienti con insufficienza renale od epatica, dovrà essere usata cautela nella somministrazione di LEUSTATIN a questi pazienti. Come per altri potenti chemioterapici, dovrà essere eseguito il monitoraggio delle funzioni epatica e renale se clinicamente adeguato, soprattutto in pazienti con concomitanti disfunzioni al rene e/o al fegato. In caso di tossicità renale, si dovrà posticipare od interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati e paragrafo 4.9 Sovradosaggio).

Esami di laboratorio

Durante e dopo il trattamento i parametri ematologici dei pazienti dovranno essere controllati regolarmente al fine di valutare l'entità della depressione ematopoietica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

LEUSTATIN contiene 0.154 mmol/ml (o 9 mg/ml) di sodio per flacone. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Particolare attenzione è necessaria qualora LEUSTATIN venga somministrato dopo o in associazione con altri farmaci mielotossici.

In seguito alla somministrazione di LEUSTATIN, deve essere usata particolare cautela prima di iniziare altre terapie immunosoppressive o mielosoppressive (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e paragrafo 4.8. Effetti indesiderati, depressione midollare).

A causa del potenziale aumento degli effetti immunosoppressori che possono favorire il rischio di infezioni, non è raccomandata la somministrazione concomitante di LEUSTATIN e di vaccini vivi attenuati.

A causa del simile metabolismo intracellulare può verificarsi resistenza crociata con altri analoghi dei nucleotidi come fludarabina o 2'-desossicoformicina. Si sconsiglia pertanto la somministrazione contemporanea di analoghi dei nucleotidi con cladribina.

Dal momento che possono verificarsi interazioni con medicinali che subiscono fosforilazione intracellulare, quali ad esempio antivirali o inibitori della captazione di adenosina (ad esempio didanosina, tenofivir, adefovir), l'uso concomitante con cladribina non è raccomandato.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

LEUSTATIN non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con LEUSTATIN e per 6 mesi dopo l'ultima dose di LEUSTATIN.

Qualora LEUSTATIN venga somministrato in gravidanza, o la paziente diventi gravida durante il trattamento, questa dovrà essere informata dei possibili rischi per il feto.

LEUSTATIN è teratogeno nel topo e nel coniglio.

Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne gravide.

Allattamento

Non è noto se la cladribina sia escreto nel latte. L'allattamento non deve essere intrapreso durante il trattamento con LEUSTATIN e per 6 mesi dopo l'ultima dose di LEUSTATIN.

Fertilità

Gli uomini in trattamento con LEUSTATIN devono essere avvisati di non concepire un bambino fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di LEUSTATIN.

La pianificazione familiare deve essere discussa con i pazienti a seconda dei casi.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso dei macchinari

In considerazione delle condizioni cliniche in cui si trovano i pazienti e del profilo di sicurezza di LEUSTATIN, si dovrà usare cautela qualora un paziente intraprenda attività che richiedono attenzione e vigilanza.

4.8. Effetti indesiderati

Leucemia a cellule capellute (LCC)

La sicurezza di LEUSTATIN è stata valutata in 576 pazienti con leucemia a cellule capellute (LCC) trattati con LEUSTATIN nell'ambito di due studi clinici. Questi pazienti hanno ricevuto almeno una iniezione di LEUSTATIN ed hanno fornito dati sulla sicurezza.

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate (frequenza $\geq 10\%$) sono state: ipertensione (33%), affaticamento (31%), nausea (22%), rash (16%), mal di testa (14%) e reazioni al sito di somministrazione (11%).

La Tabella 1 riporta i dati cumulativi di sicurezza che derivano dalla segnalazione di reazioni avverse da farmaco in seguito all'uso di LEUSTATIN in pazienti trattati per LCC negli studi clinici, e durante l'esperienza post-marketing (terapia non specifica per indicazione).

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e sulla frequenza secondo MedDRA. La frequenza è classificata come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse da farmaco negli studi clinici LCC e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaco			
	Frequenza			
	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a < $1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a < $1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$)
Infezioni ed infestazioni		Shock settico ^a	Infezioni opportunistiche ^a	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumori secondari ^{a,1} , Tumori primari ematologici ^{a,1}		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia emolitica ^{a,b} , Anemia, Neutropenia febbrile	Depressione midollare con prolungata pancitopenia ^a , Anemia aplastica ^a , Ipereosinofilia ^a , Sindrome mielodisplastica ^a	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità ^a		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Sindrome da lisi tumorale ^a	
Disturbi psichiatrici		Confusione ^{a,c} , Ansia, Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Vertigini	Basso livello di coscienza ^a , Tossicità neurologica ^{a,d}	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite ^a		
Patologie cardiache		Tachicardia, Ischemia del miocardio		Insufficienza cardiaca, Aritmia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Infiltrati interstiziali polmonari ^{a,e} , Suoni respiratori anomali, Tosse, Dispnea ^f , Rantoli		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale ^g , Costipazione, Diarrea,		

		Flatulenza, Vomito		
Patologie epatobiliari			Aumento dei livelli di bilirubina ^a , Aumento dei livelli delle transaminasi ^a	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash ^h	Orticaria ^a , Ecchimosi, Iperidrosi, Peteccie, Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson ^a	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, Mialgia, Dolore ⁱ		
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale ^{a,j}		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di somministrazione ^k , Affaticamento, Piressia	Astenia, Brividi, Perdita dell'appetito, Malessere generale, Debolezza muscolare, Edema periferico		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione		

^a Eventi segnalati come ADR durante l'esperienza post-marketing.

^b Anemia emolitica include anemia emolitica autoimmune.

^c Confusione include disorientamento.

^d Tossicità neurologica include neuropatia sensoriale periferica, neuropatia motoria (paralisi), polineuropatia e paraparesi.

^e Infiltrati interstiziali polmonari include infiltrazione polmonare, malattia polmonare interstiziale, polmonite e fibrosi polmonare.

^f Dispnea include dispnea, dispnea da sforzo e sibili.

^g Dolore addominale include distress addominale, dolore addominale e dolore addominale nel tratto inferiore e superiore.

^h Rash include eritema, eruzioni cutanee e rash (maculare, maculo-papulare, papulare, prurito, pustoloso e eritematoso).

ⁱ Dolore include dolore, dolore alla schiena, dolore al torace, dolore da artrite, dolore osseo e dolore alle estremità.

^j Insufficienza renale include insufficienza renale acuta e compromissione renale.

^k Reazioni al sito di somministrazione include reazioni nel sito di somministrazione, reazioni nella zona di inserimento del catetere (cellulite, eritema, emorragia e dolore) e reazione al sito di infusione (eritema, edema e dolore).

^l Tumori secondari sono un rischio potenziale a causa della prolungata immunosoppressione associata all'uso di analoghi nucleosidici come LEUSTATIN. Anche i tumori ematologici primari sono un fattore di rischio per tumori secondari.

I seguenti dati sulla sicurezza sono basati su un sottogruppo di 124 pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC) arruolati nello studio clinico principale. Nel primo mese è stata osservata neutropenia grave nel 70% dei pazienti ed infezioni nel 31% dei pazienti. La febbre è stata osservata nel 72% dei pazienti. La maggior parte degli effetti indesiderati non-ematologici è stata di intensità da lieve a moderata. La maggior parte delle eruzioni cutanee è stata di lieve entità.

Depressione midollare

Mieloinibizione è stata riscontrata frequentemente durante il 1° mese dall'inizio della terapia con LEUSTATIN. Neutropenia (numero assoluto di neutrofili $< 500 \times 10^6/L$) è stata rilevata nel 69% dei pazienti, mentre tale riscontro era presente nel 25% dei casi prima dell'inizio dei trattamenti. Sono state inoltre evidenziate anemia grave (emoglobina inferiore a 8,5 g/dl) nel 41% dei pazienti (12% all'inizio) e trombocitopenia (piastrine inferiori a $20 \times 10^9/L$) nel 15% dei pazienti (5% all'inizio).

L'analisi linfocitaria indica che il trattamento con LEUSTATIN è associato con una riduzione prolungata del numero di CD4 e una riduzione transitoria del numero di CD8. Il significato clinico della riduzione prolungata di CD4 non è chiaro.

E' stata osservata una prolungata ipocellularità midollare ($< 35\%$).

Febbre/Infezioni

La febbre è stata un effetto collaterale osservato frequentemente durante il primo mese di studio. Durante questo periodo il 12% dei pazienti ha presentato febbre ($t \geq 40^\circ C$). Casi documentati di infezioni sono stati notati in meno di un terzo di tutti gli episodi febbrili. Dei 124 pazienti studiati, 11 hanno avuto un'infezione documentata nel mese prima del trattamento. Nel mese successivo al trattamento il 31% dei pazienti ha avuto un'infezione documentata: il 13,7% dei pazienti ha avuto una infezione batterica, il 6,5% un'infezione virale ed il 6,5% una infezione micotica. Il 70% di questi pazienti è stato trattato empiricamente con antibiotici.

Durante il 1° mese, infezioni gravi (setticemia, polmonite) sono state riportate nel 7% dei pazienti. Durante il 2° mese, la quota globale di infezioni documentate è stata pari all'8%; queste infezioni erano lievi o moderate e non sono comparse infezioni sistemiche.

Dopo il 3° mese, l'incidenza mensile delle infezioni era uguale o inferiore a quella dei mesi immediatamente precedenti l'inizio della terapia con LEUSTATIN.

Tra i 124 pazienti ci sono stati 6 casi di morte. Di queste, una era dovuta ad infezione, due a preesistenti disturbi cardiaci, due a leucemia persistente con complicazioni infettive e l'ultimo al progredire della malattia dopo trattamento con un altro chemioterapico.

Leucemia linfatica cronica della linea B (LLC)

La sicurezza di LEUSTATIN è stata valutata in 266 pazienti con leucemia linfatica cronica della linea B (LLC) trattati con LEUSTATIN osservati nei due studi clinici principali. Questi pazienti hanno ricevuto almeno una iniezione di LEUSTATIN ed hanno fornito dati sulla sicurezza.

In base ai dati aggregati sulla sicurezza provenienti dagli studi clinici su LLC, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate (frequenza $\geq 10\%$) sono state: piressia (28%), affaticamento (22%), reazioni al sito di somministrazione (21%) e mal di testa (11%).

La Tabella 2 riporta i dati cumulativi di sicurezza che derivano dalla segnalazione di reazioni avverse da farmaco in seguito all'uso di LEUSTATIN in pazienti trattati per LLC negli studi clinici, e durante l'esperienza post-marketing (terapia non specifica per indicazione).

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito per classificazione sistemica e per gruppi di frequenza. La frequenza è classificata come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2: Reazioni avverse da farmaco negli studi clinici LLC e nella fase di post-marketing

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse da Farmaco		
	Frequenza		
	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Infezioni ed infestazioni		Shock settico ^a , Batteriemia, Cellulite, Infezione localizzata, Polmonite	Infezioni opportunistiche ^a Infezioni da herpes (Retinite erpetica, Herpes zoster) ^a
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumori secondari ^{a,k} , Tumori primari ematologici ^{a,k}	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia emolitica ^{a,b} , Anemia, Trombocitopenia (con sanguinamento o petecchie)	Depressione midollare con prolungata pancitopenia ^a , Anemia aplastica ^a , Ipereosinofilia ^a , Sindrome mielodisplastica ^a
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità ^a	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Sindrome da lisi tumorale ^a
Disturbi psichiatrici		Confusione ^{a,c}	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa		Basso livello di coscienza ^a , Tossicità neurologica ^{a,d}
Patologie dell'occhio			Congiuntivite ^a
Patologie cardiache		Flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Infiltrati interstiziali polmonari ^{a,e} , Suoni respiratori anomali, Tosse, Dispnea ^f , Rantoli	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, Nausea, Vomito	
Patologie epatobiliari			Aumento dei livelli di bilirubina ^a , Aumento dei livelli delle transaminasi ^a
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria ^a , Iperidrosi, Porpora, Rash ^g	Sindrome di Stevens-Johnson ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore ^h	
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale ^{a,i}	
Patologie sistemiche	Reazioni nel sito di	Astenia, Crepitii,	

e condizioni relative alla sede di somministrazione	somministrazione ^j , Affaticamento, Piressia	Edema localizzato, Debolezza muscolare, Edema periferico, Edema	
--	---	--	--

^a Eventi segnalati come ADR durante l'esperienza post-marketing.

^b Anemia emolitica include anemia emolitica autoimmune.

^c Confusione include disorientamento.

^d Tossicità neurologica include neuropatia sensoriale periferica, neuropatia motoria (paralisi), polineuropatia e paraparesi.

^e Infiltrati interstiziali polmonari include infiltrazione polmonare, malattia polmonare interstiziale, polmonite e fibrosi polmonare.

^f Dispnea include dispnea, dispnea da sforzo e sibili

^g Rash include rash (maculo-papulare, prurito e pustoloso) ed eritema.

^h Dolore include dolore, artralgia, dolore alla schiena, dolore osseo, dolore muscoloscheletrico e dolore alle estremità.

ⁱ Insufficienza renale include insufficienza renale acuta e compromissione renale.

^j Reazioni al sito di somministrazione include reazioni nel sito di somministrazione, reazioni nella zona di inserimento del catetere (eritema ed infezione) e reazione al sito di infusione (cellulite, eritema, irritazione, edema, dolore, infezione e flebite).

^k Tumori secondari sono un rischio potenziale a causa della prolungata immunosoppressione associata all'uso di analoghi nucleosidici come LEUSTATIN. Anche i tumori ematologici primari sono un fattore di rischio per tumori secondari.

Agenzia Italiana del Farmaco

Depressione midollare

Pazienti con LLC trattati con LEUSTATIN hanno rivelato maggiore mieloinibizione all'inizio della terapia rispetto ai pazienti con LCC; un incremento della mieloinibizione è stato osservato durante i Cicli 1 e 2 di trattamento, raggiungendo valori di nadir al secondo ciclo. La percentuale di pazienti con valori di emoglobina < 8,5 g/dl è stata pari a 16,9% prima del trattamento, 37,9% al primo ciclo e 46,1% al secondo ciclo. La percentuale di pazienti con valori di conta piastrinica < $20 \times 10^9/L$ è stata pari a 4% prima del trattamento, 20,2% al primo ciclo e 22,5% al secondo ciclo. Il numero assoluto di neutrofili è risultato < $500 \times 10^6/L$ nel 18,5% dei pazienti prima del trattamento, nel 56,5% dei pazienti al ciclo 1, nel 61,8% al ciclo 2, nel 59,3% al ciclo 3 e nel 55,9% al ciclo 4. Non sembra esservi tossicità da accumulo in seguito a somministrazione di cicli multipli di trattamento. Delle marcate anomalie ematochimiche evidenziate durante lo studio alcune sono risultate preesistenti, oppure si sono risolte, oppure erano associate a morte dovuta a malattie concomitanti.

Febbre/Infezioni

Durante il primo ciclo di trattamento il 23,6% dei pazienti ha manifestato episodi febbrili ed il 32,5% almeno un'infezione documentata. Le infezioni osservate in più del 5% dei pazienti trattati durante il ciclo 1 sono state: infezioni/infiammazioni respiratorie (8,9%); polmoniti (7,3%); infezioni batteriche (5,6%); infezioni cutanee virali (5,7%). Dal ciclo 2 al ciclo 9, il 71,3% dei pazienti ha manifestato almeno un'infezione. Le infezioni osservate in più del 10% dei pazienti trattati sono state: polmoniti (28,7%); infezioni batteriche (21,8%); infezioni cutanee virali (20,8%); infezioni alle alte vie respiratorie (12,9%); altre infezioni/infiammazioni intestinali (12,9%); candidosi orali (11,9%); infezioni del tratto urinario (11,9%); altre infezioni cutanee (11,9%). Complessivamente, il 72,4% dei pazienti ha manifestato almeno un'infezione durante il trattamento con LEUSTATIN. Di questi, il 32,6% era sottoposto a terapia immunosoppressiva concomitante (prednisone).

Dati relativi alla sicurezza in seguito a somministrazione ev/sc in pazienti con Sclerosi Multipla

Anche se l'utilizzo della cladribina non può essere raccomandato per indicazioni che non siano la Leucemia a Cellule Capellute o la Leucemia Linfatica Cronica, né si possa raccomandare la via di somministrazione sottocutanea, sono disponibili dati provenienti da ricerche che avevano lo scopo di valutare l'efficacia potenziale del farmaco nella Sclerosi Multipla.

In due studi in cui venne utilizzata la via e.v., la cladribina è stata infusa a dosi variabili tra 0,087 e 0,1 mg/kg/die per 7 giorni e tale regime venne ripetuto per 4-6 mesi.

Le dosi cumulative, pertanto variavano tra 2,8 e 3,65 mg/kg. Inoltre, in tre studi che utilizzavano la via s.c., la cladribina fu somministrata a dosi tra 0,07 e 0,14 mg/kg/die per 5 giorni e questo regime fu ripetuto per 2-6 mesi.

Le dosi cumulative, pertanto variavano tra 0,7 e 2,1 mg/kg.

Il profilo di sicurezza dedotto riflette l'effetto atteso linfocitotossico e soppressivo del midollo ed è consistente con il profilo di sicurezza attribuibile alla via di somministrazione e.v. raccomandata correntemente per il trattamento di LCC e LLC.

In questi studi la maggior parte degli eventi più frequentemente riportati, compresi gli eventi avversi gravi, sono stati tipicamente associati alla malattia di base. La maggior parte si è verificata con frequenza sovrapponibile nei pazienti trattati con placebo e cladribina. Si è evidenziata infiammazione e dolore al sito di iniezione del farmaco. I soggetti trattati con cladribina hanno mostrato una incidenza superiore di infezioni delle vie respiratorie superiori, porpora, ipertonia, debolezza muscolare rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei due gruppi la differenza di incidenza di debolezza muscolare era dovuta principalmente ai risultati ottenuti da 1 solo ricercatore, con l'eccezione di una alta incidenza di trombocitopenia dopo ritrattamento (8%) rispetto al trattamento iniziale (4%); non si sono evidenziate differenze nel profilo degli eventi avversi nel primo ciclo di trattamento verso i cicli successivi in 78 pazienti trattati con più di 1 ciclo di cladribina.

Eventi avversi meno comuni, ma clinicamente rilevanti comprendevano quelli dovuti ad immunosoppressione ed a compromissione della funzione immunitaria (polmonite, anemia aplastica, pancitopenia, trombocitopenia, Herpes Simplex e Zoster) e si verificavano sia esclusivamente o con l'aumento dell'incidenza della gravità dei pazienti che avevano ricevuto una dose di 2,8 mg/kg o superiore, particolarmente quando la dose totale veniva somministrata in un periodo limitato (per es. 4 mesi).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LEUSTATIN nei bambini non sono state stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio possono includere nausea, vomito, diarrea, grave mielosoppressione (tra cui anemia, trombocitopenia, leucopenia e agranulocitosi), insufficienza renale acuta, neurotossicità irreversibile (paraparesi / tetraparesi), comparsa delle sindromi di Guillain-Barré e di Brown-Séquard. Sono state descritte neuro- e nefrotossicità acute, irreversibili in singoli pazienti trattati con una dose che è stata ≥ 4 volte a quella raccomandata per la leucemia a cellule capellute.

Non vi sono antidoti specifici.

In caso di sovradosaggio interrompere la terapia con LEUSTATIN, osservare attentamente il paziente ed adottare le appropriate terapie di supporto (trasfusioni di sangue, dialisi, terapia anti-infettiva, ecc.).

Il profilo ematologico dei pazienti che hanno ricevuto un sovradosaggio di cladribina deve essere controllato con regolarità.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antimetaboliti, analoghi della purina
codice ATC: L01BB04

LEUSTATIN, nucleoside analogo purinico è un agente antineoplastico di sintesi.

La resistenza cellulare e la sensibilità di LEUSTATIN nei confronti di alcune popolazioni di linfociti e monociti, normali e maligne, sono basate sull'attività relativa della desossicitidinchinasi e della desossinucleotidasi. La cladribina attraversa passivamente la membrana cellulare. Nelle cellule ad elevato rapporto desossicitidinchinasi/desossinucleotidasi, la cladribina è fosforilata dalla desossicitidinchinasi a 2-cloro-2'-desossi- β -D-adenosinmonofosfato (2-CdAMP). Dato che la 2-CdA è resistente alla deaminazione da parte della adenosindeaminasi e a causa della ridotta presenza di desossinucleotidasi nei linfociti e monociti, il 2-CdAMP si accumula all'interno delle cellule e viene successivamente convertito nel metabolita attivo 2-CdATP.

E' stato ipotizzato che le cellule con elevata attività in desossicitidinchinasi e bassa attività in desossinucleotidasi siano colpite selettivamente dalla cladribina a causa dei desossinucleotidi tossici che si accumulano all'interno delle cellule. Le cellule che contengono concentrazioni elevate di desossinucleotidi sono incapaci di riparare correttamente la rottura dei filamenti di DNA. Le terminazioni interrotte di DNA attivano l'enzima ADP-ribosio polimerasi con conseguente impoverimento in NAD e ATP e distruzione del metabolismo cellulare. Ci sono prove, inoltre, della incorporazione del 2-CdATP nelle cellule in divisione, con conseguente impedimento della sintesi del DNA.

LEUSTATIN si differenzia dagli altri agenti chemioterapici che agiscono a livello del metabolismo purinico in quanto esso è in grado di colpire linfociti e monociti sia in fase di divisione che quiescenti, inibendo sia la sintesi che la riparazione del DNA.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

In uno studio condotto su 17 pazienti con LCC e normale funzionalità renale, con LEUSTATIN infuso lentamente per via endovenosa per 7 giorni consecutivi alla dose di 0,09 mg/kg/die, le concentrazioni ematiche allo steady-state sono state mediamente pari a 5,7 ng/ml con una clearance sistemica di circa 663,5 ml/h/kg.

Le concentrazioni plasmatiche si riducono in modo esponenziale dopo infusione endovenosa con una emivita terminale compresa tra 3 e 22 ore.

Il volume apparente di distribuzione di ca 9L/kg, indica una distribuzione estensiva della cladribina nei tessuti corporei.

L'emivita di cladribina nelle cellule leucemiche è di 23 ore.

Circa il 18% della dose somministrata a pazienti con tumori solidi in infusione continua per 5 giorni alla dose di 3,5 – 8,1 mg/mq/die è stata escreta nelle urine.

L'effetto di alterazioni epatiche o renali sull'eliminazione di LEUSTATIN nell'uomo non è stato studiato.

La cladribina penetra nel liquido cefalorachidiano ad una concentrazione pari a circa il 25% di quella plasmatica.

LEUSTATIN si lega per il 20% alle proteine plasmatiche

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta condotti nel topo hanno dimostrato che dosi dell'ordine dei 25 mg/kg i.v. e dei 120 mg/kg i.p. sono perfettamente tollerate.

La somministrazione endovenosa di LEUSTATIN nella scimmia, in dosi da 0,1 a 0,6 mg/kg/die per 14 giorni consecutivi, non determina morti ma provoca la comparsa di segni tossici dose-dipendenti: la dose di 0,1 mg/kg/die è perfettamente tollerata, la dose di 0,3 mg/kg/die provoca leucopenia, la dose di 0,6 mg/kg/die determina alterazioni reversibili soprattutto evidenti a livello ematico, dei tessuti linfopoietici e dei tessuti a rigenerazione veloce, comprese le cellule testicolari. Il farmaco ha dimostrato proprietà mutagene sulle cellule di mammifero in coltura, ma non ha effetti sui batteri e non provoca sintesi non programmata di DNA da parte di epatociti di ratto in coltura. =

Fertilità

Non sono noti gli effetti di cladribina sulla fertilità nell'uomo.

Dopo somministrazione endovenosa a scimmie Cynomolgus, LEUSTATIN ha indotto soppressione di cellule a rapida generazione comprese le cellule testicolari.

Carcinogenesi/Mutagenesi

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi sugli animali con cladribina. Tuttavia, sulla base della dimostrata genotossicità della cladribina, il potenziale carcinogenico non può essere escluso.

La cladribina ha dimostrato effetti cromosomici quando testato in vivo nel test del micronucleo nel topo ed in vitro in cellule CHO-WBL.

Il farmaco ha dimostrato proprietà mutagene sulle cellule di mammifero in coltura, ma non ha effetti sui batteri e non provoca sintesi non programmata di DNA da parte di epatociti di ratto in coltura.

=

Altri dati sulla sicurezza preclinica sono stati più opportunamente inseriti nelle sezioni specifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acido fosforico e/o sodio fosfato bibasico eptaidrato come regolatori del pH; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Poiché i dati di compatibilità disponibili sono limitati, si consiglia di adottare i diluenti ed i sistemi di infusione raccomandati.

Le soluzioni contenenti LEUSTATIN non devono essere mescolate con altri farmaci o additivi per uso endovenoso o essere infuse contemporaneamente attraverso il medesimo dispositivo di infusione poiché non sono state condotte verifiche di compatibilità.

Se lo stesso dispositivo di infusione endovenosa viene usato per l'infusione sequenziale di vari farmaci, il dispositivo deve essere lavato con un diluente compatibile sia prima che dopo l'infusione di LEUSTATIN.

L'uso di destrosio 5% come diluente è sconsigliato poiché provoca degradazione della cladribina.

6.3. Periodo di validità

Quando conservato in luogo refrigerato (2°-8°C) ed al riparo dalla luce, i flaconi chiusi di LEUSTATIN sono stabili per 2 anni dalla data di confezionamento.

Il congelamento non influenza negativamente la soluzione. In caso di congelamento lasciar scongelare a temperatura ambiente. Non scaldare o usare microonde. Una volta scongelato il flacone di LEUSTATIN è stabile fino alla data di scadenza purché conservato in frigorifero. **Non ricongelare.**

Una volta diluite, le soluzioni contenenti LEUSTATIN devono essere utilizzate rapidamente oppure conservate in frigorifero (2°-8°C) per un massimo di 8 ore.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in luogo refrigerato (2°-8°C) ed al riparo dalla luce.

6.5. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Astuccio in cartone da 7 flaconi monouso in vetro trasparente da 10 ml con tappo in elastomero e ghiera di sigillo a strappo in alluminio, contenenti ciascuno 10 ml di soluzione sterile isotonica.

6.6. Istruzioni per l'uso

LEUSTATIN deve essere diluito con idoneo diluente prima della somministrazione. Poiché il farmaco non contiene alcun conservante antimicrobico o batteriostatico, la preparazione della soluzione deve essere effettuata adottando tecniche aseptiche e idonee precauzioni ambientali.

I prodotti destinati all'uso parenterale devono essere controllati visivamente, se possibile, prima dell'impiego al fine di evidenziare particelle corpuscolate o alterazioni del colore originale.

Quando LEUSTATIN viene conservato a basse temperature si può formare un precipitato: questo può essere risolubilizzato lasciando i flaconi per un po' a temperatura ambiente e quindi agitandoli energicamente. **Non scaldare e non usare microonde.**

Particolare attenzione è necessaria per garantire la sterilità delle soluzioni preparate.

Una volta diluite, le soluzioni di LEUSTATIN devono essere somministrate entro breve tempo oppure devono essere poste in frigorifero (2°-8°C) per non più di 8 ore prima dell'utilizzo.

I flaconi di LEUSTATIN sono monouso. Ogni residuo non utilizzato deve essere eliminato in modo appropriato.

I rischi potenziali associati all'uso di agenti citotossici sono ben noti e durante l'impiego e la somministrazione di LEUSTATIN dovranno essere adottate le idonee precauzioni. Si raccomanda l'uso di guanti monouso e di indumenti protettivi. Se LEUSTATIN viene a contatto con la cute o con le mucose, lavare immediatamente le zone interessate con abbondante acqua.

LCC

Preparazione della singola dose giornaliera

Prelevare la dose necessaria di LEUSTATIN (0,09 mg/kg o 0,09 ml/kg), trasferirla in una sacca da infusione contenente da 100 a 500 ml di soluzione fisiologica. Iniziare l'infusione endovenosa e continuarla per 24 ore. Ripetere l'operazione giornalmente per 7 giorni consecutivi.

L'uso di destrosio 5% come diluente è sconsigliato poiché provoca degradazione della cladribina.

La soluzione diluita di LEUSTATIN, nelle usuali sacche da infusione in PVC, a temperatura ambiente e con normale illuminazione mediante lampade a fluorescenza, è chimicamente e fisicamente stabile per almeno 24 ore.

LLC

Preparazione della singola dose giornaliera

Prelevare la dose necessaria di LEUSTATIN (0,12 mg/kg o 4,8 mg/mq), trasferirla in una sacca da infusione contenente da 100 a 500 ml di soluzione fisiologica. Iniziare l'infusione endovenosa e continuarla per 2 ore. Ripetere l'operazione giornalmente per 5 giorni consecutivi.

L'uso di destrosio 5% come diluente è sconsigliato poiché esso provoca degradazione della cladribina.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese(MI)

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
AIC n.029005016

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AIC**
Maggio 1997

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
.

Agenzia Italiana del Farmaco