

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LITAK 2 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 2 mg di cladribina (2-CdA). Ogni flaconcino contiene 10 mg di cladribina in 5 ml di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LITAK è indicato nel trattamento della leucemia a cellule capellute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con LITAK deve essere iniziata da un medico specializzato con esperienza in trattamento chemioterapico dei tumori.

Posologia

La posologia raccomandata per la leucemia a cellule capellute prevede un singolo ciclo di somministrazione in bolo di LITAK per via sottocutanea alla dose giornaliera di 0,14 mg/kg di peso corporeo per 5 giorni consecutivi.

Si sconsiglia il superamento della posologia indicata.

Anziani

L'esperienza tra i pazienti con età superiore ai 65 anni è limitata. I pazienti anziani devono essere trattati mediante controlli individuali ed un attento monitoraggio dei parametri emocitometrici e della funzionalità renale ed epatica. La valutazione del rischio va fatta caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica

Non esistono dati sull'uso di LITAK tra pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. LITAK è controindicato in pazienti affetti da moderata a grave insufficienza renale (*clearance* creatinina ≤ 50 ml/min) o affetti da moderata a grave insufficienza epatica (Child-Pugh *score* > 6) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

LITAK è controindicato per pazienti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

LITAK è fornito come soluzione iniettabile pronta per l'uso. La dose raccomandata viene prelevata direttamente con una siringa e iniettata in bolo sottocutaneo senza essere diluita. Prima della somministrazione, LITAK deve essere esaminato a vista al fine di rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato o di alterazioni del colore. LITAK deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Autoiniezione da parte del paziente

LITAK può essere autoiniettato dal paziente. I pazienti devono essere opportunamente istruiti e addestrati. Nel foglio illustrativo sono riportate le istruzioni dettagliate per l'autoiniezione.

4.3 Controindicazioni

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

Gravidanza e allattamento.

Pazienti con età inferiore ai 18 anni.

Insufficienza renale da moderata a grave (*clearance* creatinina ≤ 50 ml/min) o insufficienza epatica da moderata a grave (Child-Pugh *score* > 6) (vedere anche paragrafo 4.4).

Uso concomitante di altri medicinali mielosoppressivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La cladribina è una sostanza antineoplastica e immunosoppressiva in grado di indurre notevoli reazioni avverse tossiche quali mielo- e immunosoppressione, linfocitopenia persistente e infezioni opportunistiche. Monitorare attentamente i pazienti in terapia con cladribina per evidenziare l'eventuale insorgere di tossicità ematologica e non ematologica.

Si consiglia particolare cautela ed accurata valutazione del rapporto rischi/benefici in caso di somministrazione di cladribina a pazienti esposti a un rischio più elevato di infezione, affetti da insufficienza midollare conclamata o da infiltrazioni tumorali del midollo, da insufficienza renale o epatica, manifesta o sospetta, oppure sottoposti a pretrattamenti immunosoppressivi. Prima di avviare la terapia con cladribina i pazienti affetti da infezioni attive vanno sottoposti al relativo trattamento. Sebbene una profilassi antifettiva sia generalmente sconsigliata, essa può risultare benefica in pazienti immunocompromessi prima del trattamento con cladribina o a pazienti con una agranulocitosi preesistente.

In caso di comparsa di tossicità grave, il medico deve considerare di ritardare o sospendere la terapia con il medicinale fino alla risoluzione delle complicazioni gravi. In caso di infezioni iniziare il trattamento antibiotico del caso.

Si raccomanda che i pazienti sottoposti a cladribina ricevano gli emoconcentrati previamente irradiati al fine di prevenire la *graft-versus-host disease* (Ta-GVHD) collegata alla trasfusione.

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.

Tumori secondari

Come per altri analoghi dei nucleotidi, il trattamento con cladribina è associato con la mielosoppressione e l'immunosoppressione grave e prolungata. Il trattamento con questi agenti è associato alla comparsa di tumori secondari che insorgono frequentemente in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute. La loro frequenza varia ampiamente dal 2% al 21%. Il rischio massimo è 2 anni dopo la diagnosi con una mediana compresa tra 40 e 66 mesi. Le frequenze cumulative dei tumori secondari sono 5%, 10-12% e 13-14% rispettivamente dopo 5, 10 e 15 anni dalla diagnosi di leucemia a cellule capellute. Dopo trattamento con cladribina l'incidenza dei tumori secondari varia dallo 0% al 9,5% dopo un periodo di osservazione mediano che va da 2,8 a 8,5 anni. La frequenza di tumori secondari in presenza di trattamento con LITAK è stata del 3,4% in tutti i 232 pazienti affetti da leucemia a cellule capellute nell'arco di un periodo di 10 anni. L'incidenza massima di tumore secondario con LITAK è stata di 6,5% dopo un periodo di osservazione mediano di 8,4 anni. È essenziale monitorare regolarmente i pazienti sottoposti a trattamento con cladribina.

Tossicità ematologica

La mielosoppressione raggiunge il suo apice nel primo mese successivo al termine del trattamento e può imporre il ricorso a trasfusioni di concentrati eritrocitari o piastrinici. Il rischio di un ulteriore peggioramento della funzionalità del midollo osseo suggerisce la massima cautela nel trattamento dei pazienti che presentano sintomi di depressione dell'attività midollare. Valutare con attenzione il rapporto rischi/benefici nei pazienti che evidenziano – o per i quali si sospetta – la presenza di un'infezione attiva. I pazienti affetti da infiltrazioni midollari correlate alla patologia o già sottoposti a trattamenti immunosoppressivi sono esposti a un maggiore rischio di mielotossicità grave nonché di immunosoppressione persistente e richiedono una riduzione del dosaggio nonché un regolare monitoraggio. La pancitopenia è di norma reversibile, mentre la gravità dell'aplasia midollare risulta dose-dipendente. Durante la terapia con cladribina e nei 6 mesi successivi, è prevista un'umentata incidenza delle infezioni opportunistiche. Pertanto, durante e dopo la terapia (per un periodo di 2-4 mesi) è essenziale monitorare con cura e regolarità il quadro emocromocitometrico su sangue periferico per evidenziare potenziali reazioni avverse e rispettive complicazioni (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infezioni, emolisi ed emorragie) nonché per seguire la normalizzazione dei valori ematici. Si osserva di frequente la comparsa di febbre di origine sconosciuta tra i pazienti sottoposti al trattamento della leucemia a cellule capellute che si manifesta prevalentemente durante le prime 4 settimane di terapia. Ricercare le cause delle manifestazioni febbrili mediante opportuni esami di laboratorio e radiologici. Meno di un terzo delle manifestazioni febbrili è associato ad infezione documentata. In caso di febbre conseguente ad infezione o agranulocitosi è indicato un trattamento antibiotico.

Insufficienza renale ed epatica

Non sono disponibili dati sull'uso di LITAK nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'esperienza clinica è molto limitata a riguardo e la sicurezza di LITAK in questi pazienti non è ben dimostrata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Il trattamento deve procedere con estrema cautela nei pazienti con insufficienza renale o epatica sospetta o conclamata. Per tutti i pazienti in terapia con LITAK i controlli periodici della funzione renale ed epatica sono clinicamente indicati.

Anziani

I pazienti anziani devono essere trattati sulla base di una valutazione individuale e con un attento monitoraggio dei valori ematologici e della funzionalità renale ed epatica. Il rischio deve essere valutato caso per caso (vedere paragrafo 4.2).

Prevenzione della sindrome da lisi tumorale

In presenza di grande massa tumorale, 24 ore prima dell'inizio del trattamento chemioterapico, si deve sottoporre il paziente ad una terapia profilattica con allopurinolo, per controllare il livello dell'acido urico, e ad un'idratazione adeguata o aumentata. La dose orale quotidiana consigliata è di 100 mg di allopurinolo per 2 settimane. Nel caso di un incremento della uricemia oltre il valore normale, è possibile aumentare la dose di allopurinolo a 300 mg al giorno.

Fertilità

Gli uomini sottoposti a trattamento con cladribina devono adottare efficaci misure di contraccezione fino a 6 mesi dopo la cura e farsi consigliare per la crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibile sterilità dovuta alla terapia con cladribina (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del potenziale aumento della tossicità ematologica e della soppressione della attività midollare, la cladribina non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali mielosoppressivi. Non è stato osservato alcun effetto della cladribina sull'attività di altri agenti antineoplastici *in vitro* (quali doxorubicina, vincristina, citarabina, ciclofosfamide) e *in vivo*. Tuttavia, uno studio *in vitro* ha rivelato resistenza crociata tra cladribina e mostarda azotata (mecloretamina); per la citarabina un autore ha descritto una reazione crociata *in vivo* senza perdita di attività.

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

È stato dimostrato un aumento del rischio di infezioni gravi in presenza di uso combinato di corticosteroidi e cladribina. Pertanto non si devono somministrare contemporaneamente.

A causa di una probabile insorgenza di interazioni con medicinali sottoposti a fosforilazione intracellulare, (come agenti antivirali o con inibitori di assorbimento di adenosina) si sconsiglia il loro uso contemporaneamente alla cladribina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Cladribina causa gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza. Gli studi condotti *in vivo* sugli animali e *in vitro* su linee cellulari umane hanno dimostrato che la cladribina ha effetti teratogeni e mutageni. La cladribina è controindicata in gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e nei 6 mesi successivi all'ultima dose di cladribina. Qualora la gravidanza iniziasse durante il trattamento la donna deve essere informata dei possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se la cladribina sia escreta nel latte materno. Alla luce delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con cladribina e nei 6 mesi successivi all'ultima dose di cladribina.

Fertilità

Gli effetti della cladribina sulla fertilità non sono stati studiati negli animali. Tuttavia, uno studio di tossicità condotto nella scimmia cynomolgus ha mostrato che la cladribina sopprime la maturazione delle cellule a rapida generazione, comprese le cellule testicolari. L'effetto sulla fertilità umana non è noto. Gli agenti antineoplastici, come la cladribina, che interferiscono con la sintesi di DNA, RNA e proteine, possono avere effetti avversi sulla gametogenesi umana (vedere paragrafo 5.3).

Gli uomini sottoposti a trattamento con cladribina devono adottare efficaci misure di contraccezione fino a 6 mesi dopo la terapia e farsi consigliare per la crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibile sterilità dovuta alla terapia con cladribina (vedere paragrafo 4.4).

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

LITAK compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In presenza di determinate reazioni avverse con potenziale impatto sulle prestazioni del soggetto (ad es. capogiro, molto comune, o sonnolenza, che può manifestarsi a causa dell'anemia, che è molto comune), i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso dei tre principali studi clinici con cladribina effettuati su 279 pazienti in terapia per diverse patologie (D) e in 62 soggetti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC) sono state evidenziate reazioni avverse molto comuni, quali: la mielosoppressione, in particolare la neutropenia grave, nel 41% (D, 113/279), LCC nel 98% (61/62); la trombocitopenia grave nel 21% (D, 58/279), LCC nel 50% (31/62); anemia grave nel 14% (D, 21/150), LCC nel 55% (34/62); immunosoppressione/linfopenia grave nel 63% (D, 176/279), LCC nel 95% (59/62); infezioni nel 39% (D, 110/279), LCC nel 58% (36/62); febbre fino al 64%.

Mediamente, in seguito al trattamento con cladribina, si osserva la comparsa di febbre con emocoltura negativa nel 10-40% dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute, evento raro invece nei soggetti colpiti da altri disordini neoplastici. La comparsa di eruzioni cutanee (2-31%) è segnalata principalmente tra i pazienti sottoposti a concomitanti trattamenti con medicinali notoriamente in grado di produrre tale disturbo (antibiotici e/o allopurinolo). Durante il trattamento con cladribina sono state segnalate reazioni avverse a livello gastrointestinale quali nausea (5-28%), vomito (1-13%) e diarrea (3-12%), oltre ad affaticamento (2-48%), cefalea (1-23%) e riduzione dell'appetito (1-22%). È improbabile che la cladribina provochi alopecia; lieve e transitoria alopecia per alcuni giorni è stata osservata in 4/523 pazienti durante il trattamento, ma non si è riusciti a dimostrare una chiara associazione alla cladribina.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente illustra le reazioni avverse segnalate in base alla classe di frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. Le frequenze vengono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per la gravità, consultare il testo sottostante la tabella.

Infezioni ed infestazioni	Molto comuni: infezioni * (per es. polmoniti * e setticemia *)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comuni: tumori secondari Rari: sindrome da lisi tumorale *
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comuni: pancitopenia/mielosoppressione *, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia Non comuni: anemia emolitica * Rare: ipereosinofilia Molto rare: amiloidosi
Disturbi del sistema immunitario	Molto comuni: immunosoppressione * Rari: <i>graft-versus-host disease</i> *,
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni: riduzione dell'appetito Non comuni: cachessia
Patologie del sistema nervoso	Molto comuni: cefalee, capogiri Comuni: insonnia, ansia Non comuni: sonnolenza, parestesia, letargia, polineuropatia, confusione, atassia Rare: apoplezia, disturbi neurologici a carico del linguaggio e della deglutizione Molto rari: depressione, crisi epilettiche
Patologie dell'occhio	Non comuni: congiuntiviti Molto rari: blefariti
Patologie cardiache	Comuni: tachicardia, murmure cardiaco, ipotensione, epistassi, ischemia miocardica * Rare: insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco
Patologie vascolari	Molto comuni: porpora Comuni: petecchie, emorragie * Non comuni: flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comuni: suoni respiratori e toracici anomali, tosse Comuni: respiro corto, infiltrati polmonari interstiziali a prevalente eziologia infettiva, mucosite Non comuni: faringite Molto rari: embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comuni: nausea, vomito, costipazione, diarrea Comuni: dolore gastrointestinale, flatulenza Molto rare: ileo
Patologie epatobiliari	Comuni: aumento reversibile e in prevalenza lieve dei livelli di bilirubina e transaminasi Rare: insufficienza epatica Molto rare: colecistite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comuni: eruzione cutanea, esantema localizzato, diaforesi Comuni: prurito, dolore cutaneo, eritema, orticaria Rare: sindrome di Stevens-Johnson/sindrome di Lyell
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni: mialgia, artralgia, artriti, dolore osseo
Patologie renali e urinarie	Rare: insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni: reazioni al sito di iniezione, febbre, affaticamento, brividi, astenia Comuni: edema, malessere, dolore

* vedere qui di seguito la sezione descrittiva.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse non ematologiche

La maggior parte delle reazioni avverse non ematologiche risulta di intensità da lieve a moderata. Non è di solito necessario il trattamento della nausea con antiemetici. Le reazioni avverse relative al tessuto cutaneo e sottocutaneo risultano prevalentemente di intensità lieve o moderata e transitoria e si risolvono nell'arco di 30 giorni.

Valori ematologici

I bassi valori ematologici evidenziati nei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute in fase attiva – in particolare il numero ridotto di neutrofili – determinano in oltre il 90% dei casi l'insorgere di gravi e transitorie neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$). L'impiego di fattori di crescita ematopoietici non promuove l'aumento dei neutrofili né la diminuzione degli episodi febbrili. Il 20–30% dei pazienti in terapia evidenzia gravi trombocitopenie ($< 50 \times 10^9/l$). È plausibile l'insorgere di linfocitopenia della durata di diversi mesi nonché di un'immunosoppressione associata all'aumento del rischio di infezioni. Il ripristino dei livelli dei linfociti T citotossici e delle cellule *natural killer* richiede dai 3 ai 12 mesi circa, mentre la completa rigenerazione dei linfociti T *helper* e B necessita di non meno di 2 anni. La cladribina induce una grave e prolungata diminuzione dei livelli di linfociti T CD4+ e CD8+ (immunosoppressione) le cui conseguenze a lungo termine sono a tutt'oggi sconosciute.

Infezioni

Raramente sono state segnalate gravi linfocitopenie persistenti che però potrebbero non essere associate alle complicazioni tardive di tipo infettivo. Le complicazioni gravi molto comuni, in alcuni casi letali, sono rappresentate dalle infezioni opportunistiche (quali quelle prodotte da *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, *Herpes virus*, *Cytomegalovirus* e micobatteri atipici). Il 40% dei pazienti in terapia con LITAK al dosaggio di 0,7 mg/kg di peso corporeo per ciclo di trattamento ha contratto delle infezioni risultate mediamente più gravi di quelle riscontrate nel 27% dei pazienti in terapia con un dosaggio più basso (0,5 mg/kg di peso corporeo per ciclo di trattamento). Il 43% dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute in terapia con un dosaggio *standard* ha evidenziato complicazioni di tipo infettivo, risultate gravi in un terzo dei casi (p.es. setticemia, polmonite). Sono stati segnalati almeno 10 casi di anemia emolitica autoimmune acuta. Tutti i pazienti sono stati trattati con successo mediante corticosteroidi.

Rare reazioni avverse gravi

Raramente si segnalano reazioni avverse gravi quali ileo, insufficienza epatica grave, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, apoplezia, disturbi neurologici dell'eloquio e della deglutizione, sindrome da lisi tumorale associata a insufficienza renale acuta, *graft-versus-host disease* conseguente a trasfusione, sindromi di Stevens-Johnson/Lyell (necrosi epidermica di origine tossica), anemia emolitica e ipereosinofilia (associata ad eruzione epidermica eritematosa, prurito ed edema del viso).

Esito fatale

La maggioranza dei decessi imputabili al medicinale è dovuta a complicazioni infettive. Altri rari eventi con esito fatale associati al trattamento chemioterapico con LITAK sono risultati la comparsa di tumori secondari, di accidenti cerebro- e cardiovascolari, di *graft-versus-host disease* conseguente a ripetute trasfusioni di sangue non irraggiato nonché di sindrome da lisi tumorale associata a iperuricemia, acidosi metabolica e insufficienza renale acuta.

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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio osservati frequentemente sono nausea, vomito, diarrea, grave mielosoppressione (con anemia, trombocitopenia, leucopenia e agranulocitosi), insufficienza renale acuta, neurotossicità irreversibile (paraparesi/quadriparesi), nonché la comparsa delle sindromi di Guillain-Barré e Brown-Séquard. Neuro- e nefrotossicità acuta e irreversibili sono state descritte in singoli pazienti sottoposti a trattamento con un dosaggio ≥ 4 volte a quello consigliato per la leucemia a cellule capellute.

Non esiste un antidoto specifico. Provvedimenti idonei in caso di sovradosaggio di cladribina sono l'interruzione immediata della terapia, l'attenta osservazione del paziente e l'avvio di appropriate procedure di supporto (trasfusioni, dialisi, emofiltrazione, terapia antibiotica, ecc.). In caso di sovradosaggio con cladribina occorre sorvegliare attentamente i pazienti per almeno 4 settimane controllando con regolarità i rispettivi quadri ematologici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dei nucleotidi purinici, codice ATC: L01BB04

La cladribina è un analogo dei nucleotidi purinici che agisce come antimetabolita. La sostituzione di un singolo atomo di cloro con un atomo di idrogeno in posizione 2 differenzia la cladribina dalla 2'-deossiadenosina naturale e rende la molecola resistente alla deaminazione da parte dell'adenosina deaminasi.

Meccanismo d'azione

Dopo somministrazione parenterale la cladribina (profarmaco) è rapidamente captata all'interno delle cellule dove – in seguito alla fosforilazione da parte della deossicitidina cinasi (dCK) – viene trasformata nel nucleotide attivo 2-cloro-deossiadenosina-5'-trifosfato (CdATP). L'accumulo di CdATP attivo è particolarmente evidente nelle cellule caratterizzate da un'elevata attività della dCK e da bassi livelli di deossinucleotidasi, soprattutto nei linfociti e in altre cellule ematopoietiche. La citotossicità della cladribina è dose-dipendente. I tessuti non emopoietici sembrano non essere coinvolti, ciò spiega la bassa incidenza di tossicità di tipo non emopoietico della cladribina.

Contrariamente ad altri analoghi dei nucleotidi, la cladribina risulta tossica sia per le cellule in rapida proliferazione sia per le cellule quiescenti. Sino ad oggi la cladribina non ha evidenziato alcun effetto tossico su linee cellulari di tumori solidi. Il meccanismo d'azione della cladribina è riconducibile all'incorporazione di CdATP nel DNA e al conseguente blocco nelle cellule in fase proliferativa dei processi di sintesi e riparo del nuovo DNA, responsabile dell'accumulo di frammenti del DNA e della diminuzione della concentrazione di NAD (nicotinamide adenina dinucleotide) e ATP anche nelle cellule quiescenti. Inoltre il CdATP inibisce la ribonucleotide riduttasi, ovvero l'enzima responsabile della conversione dei ribonucleotidi in deossiribonucleotidi: la morte delle cellule avviene per deplezione energetica e apoptosi.

Efficacia clinica

Nello studio clinico effettuato con LITAK per via sottocutanea sono stati trattati 63 pazienti con leucemia a cellule capellute (33 pazienti di nuova diagnosi e 30 pazienti con malattia recidivante o progressiva). La frequenza di risposta complessiva è stata del 97% con remissione persistente, con il 73% dei pazienti in remissione completa dopo quattro anni di follow-up.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Somministrata per via parenterale la cladribina evidenzia una biodisponibilità completa; i valori medi dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche in rapporto al tempo sono confrontabili dopo infusione endovenosa continua o intermittente (durata: 2 ore) e dopo iniezione sottocutanea.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione in bolo sottocutaneo di una dose di cladribina di 0,14 mg/kg, già dopo 20 minuti si raggiunge una concentrazione plasmatica massima C_{max} di 91 ng/ml. In un altro studio, che prevedeva il dosaggio di 0,10 mg/kg di peso corporeo/giorno, la concentrazione plasmatica massima C_{max} , dopo infusione continua endovenosa, era di 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 ore) rispetto a 51 ng/ml in seguito alla somministrazione in bolo sottocutanea (t_{max} : 25 minuti).

La concentrazione intracellulare di cladribina è dalle 128 alle 375 volte più elevata di quella plasmatica.

La cladribina ha un volume di distribuzione medio di 9,2 l/kg e un tasso di legame alle proteine plasmatiche pari ad una media del 25%, caratterizzato però da notevoli fluttuazioni individuali (5-50%).

Biotrasformazione

Il profarmaco cladribina viene metabolizzato in sede intracellulare, prevalentemente da parte della deossicitidina cinasi, in 2-clorodeossiadenosina-5'-monofosfato, substrato di due successive fosforilazioni a opera dapprima della nucleosid-monofosfato cinasi (prodotto: nucleotide difosfato) e quindi della nucleosid-difosfato cinasi che generano il metabolita attivo (2-clorodeossiadenosina-5'-trifosfato).

Eliminazione

Gli studi farmacocinetici nell'uomo hanno dimostrato che la curva plasmatica della cladribina segue un modello a 2 o 3 compartimenti con valori medi di tempo di dimezzamento α e β pari rispettivamente a 35 minuti e a 6,7 ore. Dopo la somministrazione in bolo sottocutaneo i parametri relativi alla diminuzione bi esponenziale della concentrazione sierica di cladribina sono simili a quelli misurati dopo un'infusione endovenosa di due ore con il tempo di dimezzamento iniziale e finale pari rispettivamente a circa 2 e 11 ore. *In vivo*, il tempo di ritenzione intracellulare dei nucleotidi della cladribina è decisamente superiore a quello plasmatico: nelle cellule leucemiche, il tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) iniziale di 15 aumenta fino a 30 ore.

La cladribina è eliminata principalmente attraverso i reni. L'escrezione renale del farmaco non metabolizzato avviene entro 24 ore e raggiunge rispettivamente il 15% e il 18% della dose totale assunta mediante infusione endovenosa (2 ore) o un bolo sottocutaneo. Non si hanno informazioni sulla velocità di eliminazione della rimanente quota del farmaco. La *clearance* plasmatica media è pari a 794 ml/min dopo infusione endovenosa e a 814 ml/min al termine della somministrazione mediante bolo sottocutaneo con un dosaggio di 0,1 mg/kg di peso corporeo/giorno.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale ed epatica

Non esistono studi relativi all'impiego di cladribina in pazienti affetti da insufficienza renale o epatica (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.4). L'esperienza clinica è molto limitata a riguardo e la sicurezza del LITAK in questi pazienti non è stata stabilita con certezza. LITAK è controindicato in pazienti affetti da moderata a grave insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 4.3).

Uso pediatrico

Non esistono studi relativi all'impiego del LITAK nei bambini (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

L'esperienza con pazienti di età superiore ai 65 anni è limitata. È essenziale trattare i pazienti anziani attraverso controlli individuali ed un attento monitoraggio del quadro emocromocitometrico e della funzione renale ed epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La cladribina provoca tossicità moderatamente acuta nei topi con una LD₅₀ di 150 mg/kg per somministrazione intraperitoneale.

Negli studi condotti su scimmie del genere cynomolgus che prevedevano un'infusione endovenosa continua da 7 a 14 giorni, gli organi bersaglio erano il sistema immunitario ($\geq 0,3$ mg/kg/giorno), il midollo osseo, la cute, le membrane mucose, il sistema nervoso, i testicoli ($\geq 0,6$ mg/kg/giorno) e i reni (≥ 1 mg/kg/giorno). Se non fatali i dati risultanti hanno dimostrato che la maggior parte di questi effetti sarebbero diventati lentamente reversibili dopo sospensione dell'esposizione.

La cladribina è teratogena nei topi (a dosaggi di 1,5-3,0 mg/kg/giorno, somministrati tra il 6 e il 15 giorno gestazionale). Sono stati osservati effetti sull'ossificazione sternale a 1,5 e 3,0 mg/kg/giorno. Con dosaggio di 3,0 mg/kg/giorno sono stati osservati aumenti del riassorbimento, dimensioni ridotte dei nati vivi, riduzione del peso nei feti e aumento delle malformazioni fetali della testa, tronco e annessi. Nei conigli la cladribina è teratogena a dosaggi di 3,0 mg/kg/giorno (somministrati tra il 7 e il 19 giorno di gestazione). La somministrazione di questa dose ha provocato gravi anomalie agli arti ed una riduzione significativa del peso fetale medio. È stata osservata inoltre un'ossificazione ridotta a dosaggio di 1,0 mg/kg/giorno.

Carcinogenesi/mutagenesi

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali con lo scopo di stabilire il potenziale cancerogeno della cladribina. Sulla base dei dati disponibili non è possibile effettuare alcuna valutazione sul rischio di cancerogenesi nell'uomo correlato all'uso di cladribina.

La cladribina – medicinale citotossico e mutageno per le cellule di mammifero in coltura – viene incorporata nei filamenti di DNA inibendone la sintesi e il riparo. A concentrazioni comprese tra 5 nM e 20 μ M l'esposizione alla cladribina induce la frammentazione del DNA e la morte delle cellule in diverse linee colturali normali e leucemiche.

Fertilità

L'effetto della cladribina sulla fertilità non è stato studiato negli animali; tuttavia uno studio di tossicità condotto su scimmie del genere cynomolgus ha dimostrato che la cladribina blocca la maturazione delle cellule in fase di rapida proliferazione comprese le cellule testicolari. Gli effetti del farmaco sulla fertilità umana sono sconosciuti. I farmaci antineoplastici quali la cladribina – noti interferenti nella sintesi di DNA, RNA e proteine – potrebbero avere effetti indesiderati sulla gametogenesi umana (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Idrossido di sodio (per regolare il pH)
Acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non mescolare LITAK con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Da un punto di vista microbiologico, salvo che l'apertura precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario i tempi e le condizioni di conservazione rientrano nella responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I da 10 ml con tappo in gomma (bromobutile) e capsula di chiusura a strappo in alluminio.

Le confezioni contengono 1 o 5 flaconcini con 5 ml di soluzione. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attenersi alle procedure per la corretta manipolazione e smaltimento dei medicinali antineoplastici. I medicinali citotossici devono essere maneggiati con cura. Evitare il contatto con donne di incinta. Durante la manipolazione e la somministrazione di LITAK indossare guanti sterili monouso e indumenti protettivi. Nel caso in cui LITAK venisse a contatto con la cute o le membrane mucose lavare immediatamente la zona con abbondante acqua.

Prima della somministrazione occorre esaminare visivamente i medicinali per somministrazione parenterale per evidenziare l'eventuale presenza di particolato o di decolorazioni.

I flaconcini sono esclusivamente monouso. 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

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/275/001

EU/1/04/275/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/04/2004

Data del rinnovo più recente: 27/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.