IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Leustatin® solução injetável

cladribina

APRESENTAÇÕES

Embalagens com 1 frasco-ampola com 8 mL de solução injetável de 1 mg/mL de cladribina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável estéril contém 1 mg de cladribina.

Excipientes: ácido fosfórico*, água para injetáveis, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado*.

*utilizados eventualmente para ajuste de pH.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Leustatin® (cladribina) injetável é indicado para tratamento de Leucemia de Células Pilosas (tricoleucemia) em atividade, sendo definida, clinicamente, por significativa anemia, neutropenia, trombocitopenia ou sintomas relacionados com a doença. Este tipo de leucemia é uma doença causada pelo crescimento anormal de células brancas do sangue.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Leustatin® pertence a um grupo de medicamentos usados para tratar câncer, chamado de citotóxicos. Ele atua matando os glóbulos brancos anormais presentes no sangue.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado em todos os pacientes que são hipersensíveis (alérgicos) à cladribina ou aos demais componentes do medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Leustatin® deverá ser administrado sob supervisão de médico especializado em terapia antineoplásica. É prevista uma mielossupressão, sendo reversível e aparentemente dose-dependente. Toxicidade neurológica grave foi relatada em pacientes que receberam altas doses de **Leustatin**® através de infusão contínua (4 a 9 vezes da dose recomendada para a Leucemia de Células Pilosas). Embora pareça existir uma reação entre a toxicidade neurológica e a dose, têm sido observados quadros de toxicidade neurológica com a dose recomendada. Nefrotoxicidade aguda tem sido observada com altas doses de **Leustatin**® (cladribina) (4 a 9 vezes a recomendada para a Leucemia de Células Pilosas), associadas com outros agentes nefrotóxicos/tratamentos.

Leustatin® é um potente agente antineoplásico (medicamento para tratamento de câncer) com potencial para desenvolver efeitos adversos tóxicos. Deve ser administrado somente sob a supervisão de um médico qualificado e experiente no uso de terapia antineoplásica.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), uma doença neurológica rara, incluindo casos fatais, foram relatados após o uso de **Leustatin**®. Os médicos devem considerar a LMP no diagnóstico diferencial em pacientes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou piorados. Se houver suspeita de LMP, avaliações diagnósticas apropriadas devem ser realizadas e o tratamento suspenso até que a LMP seja excluída.

Supressão da medula óssea

A supressão da função da medula óssea, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia, deve ser prevista. Em geral, ela é reversível e, aparentemente, dependente da dose, embora linfopenia prolongada tenha sido relatada por até 5 anos após o tratamento. O efeito mielossupressor de **Leustatin**® foi mais marcante durante o primeiro mês de tratamento. Seu médico irá monitorar seu sangue cuidadosamente, especialmente durante as primeiras 4 a 8 semanas após o tratamento com **Leustatin**® injetável.

Devido à imunossupressão prolongada associada ao uso de análogos de nucleosídeos como **Leustatin**®, doenças malignas secundárias constituem um risco potencial. Doenças malignas hematológicas primárias também constituem um fator de risco para doenças malignas secundárias.

Reações cutâneas graves

Aumento da incidência de reações graves na pele como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (vide "REAÇÕES ADVERSAS"), necrólise epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme (placas avermelhadas e salientes na pele que muitas vezes têm aspecto de alvos), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e reação medicamentosa com síndrome de eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foi observado em pacientes recebendo **Leustatin®** quando administrado concomitantemente com antimicrobianos e outros medicamentos conhecidos por estarem associados também a reações graves na pele (por exemplo, sulfametoxazol-trimetoprima e alopurinol). Seu médico deverá informar sobre os sinais de reações graves na pele e interromper o uso de **Leustatin®** no momento do primeiro aparecimento de anormalidade cutânea indicativa de uma reação cutânea grave.

Neurotoxicidade

Toxicidade neurológica grave (incluindo paraparesia e quadriparesia, caracterizada por fraqueza de pernas e braços, irreversíveis) foi relatada em pacientes que receberam de **Leustatin®** através de infusão contínua em altas doses (4 a 9 vezes a dose recomendada para a Leucemia de Células Pilosas). Parece existir uma relação entre a toxicidade neurológica e a dose; entretanto raramente foram observadas toxicidades neurológicas com a dose recomendada. Seu médico deve considerar o adiamento ou a descontinuação do tratamento quando ocorrer neurotoxicidade.

Febre/ Infecção

Nos estudos clínicos, a febre esteve associada ao uso de **Leustatin®** em aproximadamente 72% (89/124) dos pacientes. A maioria dos episódios febris ocorreu durante o primeiro mês e não estava associada a infecções documentadas.

Uma vez que a maioria dos pacientes que apresentou febre ocorreu em pacientes com neutropenia, você deve ser monitorado de perto durante o primeiro mês de tratamento e antibioticoterapia empírica deve ser iniciada quando clinicamente indicada. Seu médico deve ser cauteloso na avaliação dos riscos e benefícios da administração deste medicamento caso você tenha infecção ativa. Como a febre pode ser acompanhada por aumento da perda de líquidos, nesta situação você deverá tomar bastante líquido.

Casos raros de síndrome da lise tumoral (caracterizada por aumento de fosfato, cálcio, potássio e ácido úrico no sangue) foram reportados em pacientes tratados com cladribina, que apresentam outros distúrbios hematológicos malignos com tumor volumoso ou de grande extensão.

Efeitos sobre a função renal e hepática

Foi descrito o aparecimento de insuficiência renal aguda em alguns pacientes recebendo altas doses de **Leustatin®**. Deve-se ter cuidado ao administrar **Leustatin®** a pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática ou suspeita, pois há dados inadequados sobre a dose para estes pacientes. Assim como com outros agentes quimioterápicos potentes, é recomendada monitoração da função renal e hepática conforme clinicamente

indicado, especialmente se você tiver disfunção subjacente do rim ou fígado. Seu médico deve considerar o adiamento ou a descontinuação do tratamento quando ocorrer toxicidade renal.

Testes Laboratoriais

Durante o tratamento, o seu perfil hematológico deverá ser regularmente monitorado para determinar o grau de supressão hematopoiética (detectar o desenvolvimento de anemia, neutropenia e trombocitopenia ou situações precoces que podem causar sequelas, como por exemplo, infecção ou sangramento), particularmente durante as primeiras 4 a 8 semanas após o início do tratamento.

Carcinogenicidade/ Mutagênese

Estudos de carcinogenicidade utilizando cladribina não foram conduzidos em animais. Contudo, seu potencial carcinogênico não pode ser excluído baseando-se na genotoxicidade demonstrada da cladribina.

Fertilidade

Caso você seja do sexo masculino e esteja em tratamento com **Leustatin®**, não engravide sua parceira até seis meses após a última dose desse medicamento. Em caso de dúvidas converse com seu médico.

Na administração intravenosa a macacos *Cynomolgus*, a cladribina tem mostrado causar rapidamente supressão da geração de células incluindo as células testiculares. O efeito sobre a fertilidade humana é desconhecido.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Considerando a sua condição médica de base, recomenda-se cautela durante o tratamento com **Leustatin®** se você for realizar atividades que requeiram considerável bem-estar físico.

Gravidez e Amamentação

Gravidez

Leustatin® não deve ser administrado durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **Leustatin®** e por seis meses após a última dose de **Leustatin®**. Se **Leustatin®** for utilizado durante a gravidez ou se você ficar grávida no decurso do tratamento, você deverá ser informada sobre o potencial efeito deletério sobre o feto. Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não se conhece se esta droga é excretada no leite humano. Você deve interromper a amamentação durante o tratamento com **Leustatin®**.

Interações medicamentosas

Cuidados devem ser tomados se **Leustatin®** for administrado em sequencia ou em conjunto com outros medicamentos que conhecidamente causam mielossupressão. Após a administração de **Leustatin®**, devem ser tomados cuidados antes da administração de outras terapias imunossupressoras ou mielossupressoras.

Devido ao risco aumentado de infecções nos casos de imunossupressão com quimioterapia, incluindo **Leustatin®**, não é recomendado que você receba vacinas de vírus vivos atenuados durante o tratamento com **Leustatin®**.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve conservar **Leustatin®** sob refrigeração (temperatura entre 2ºC e 8ºC), protegido da luz. Se ocorrer congelamento, deixar descongelar naturalmente à temperatura ambiente. NÃO AQUECER. A SOLUÇÃO NÃO DEVE SER SUBMETIDA À MICROONDAS.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Leustatin® injetável permanece estável após o primeiro descongelamento, porém não deve ser recongelado. Quando diluído, **Leustatin®** injetável deverá ser administrado imediatamente ou armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2ºC e 8ºC) no máximo por 8 horas. Uma vez aberto, o frasco-ampola de **Leustatin®** e retirada a dose diária, não é recomendada a utilização do restante devido ao risco de contaminação.

Após preparo, manter em temperatura entre 2ºC e 8ºC por no máximo 8 horas.

Aspecto físico

Leustatin® é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Leustatin® é administrado vagarosamente pela veia, sob a forma de infusão, por profissional de saúde. O medicamento é normalmente diluído em solução com sal (chamada de solução salina), estéril, sob condições especiais de manuseio Um médico com experiência no uso deste tipo de medicamento irá administrá-lo a você. Verifique com seu médico se você possuir alguma dúvida ou se não tiver certeza de algo.

A dose de Leustatin é baseada no seu peso corporal, em quilogramas.

A dose usual é 0,09 mg/kg/dia (3,6 mg/m^2/dia).

A dose deve ser administrada por 24 horas todos os dias, por 7 dias, sem intervalo, até completar o tratamento. Seu médico poderá preparar uma nova solução todo dia, por 7 dias, ou preparar somente uma solução para administrar por 7 dias.

Caso **Leustatin**® seja injetado fora da veia por acidente, é improvável que ocorra dano tecidual local. Se ocorrer extravasamento, a administração deve ser interrompida imediatamente e reiniciada em outra veia. Outra medida local recomendada inclui a elevação do braço e aplicação de compressa de gelo para reduzir o edema.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Leustatin ® é um medicamento injetável utilizado sob orientação e supervisão médica.

Assim, todas as ações tomadas para esquecimentos de dose dependerão da adequada avaliação do médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas apresentadas a seguir foram relatadas em estudos clínicos por ≥ 1% dos pacientes com Leucemia de Células Pilosas tratados com **Leustatin®**:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça (14%), enjoo (22%), erupção cutânea (vermelhidão e lesões na pele)* (16%), reações no local da administração** (11%), cansaço (31%), febre (33%).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia febril (diminuição de glóbulos brancos do sangue com febre) (8%), insônia (3%), tontura (6%), aumento da frequência cardíaca (2%), sons respiratórios anormais (4%), tosse (7%), dificuldade na respiração*** (5%), dor abdominal**** (4%), prisão de ventre (4%), diarreia (7%), vômitos (9%), manchas escuras na pele (2%), transpiração excessiva (3%), manchas vermelhas na pele (2%), coceira (2%), dor nas articulações(3%), dor nos músculos (6%), dor***** (6%), perda da força muscular (6%), calafrios (2%), diminuição do apetite (8%), mal-estar (5%), inchaço dos membros (2%).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia (diminuição de hemoglobina do sangue) (1%), ansiedade (1%), estertor (ruído anormal produzido pela respiração) (1%), gases (1%), fraqueza muscular (1%), contusão (1%).

* Erupção cutânea incluivermelhidão, erupção e erupção com manchas, com pápulas ou ambas, com secreção, com bolhas e avermelhado.

** As reações no local da administração incluem reações no local propriamente ditas, inflamação no local do cateter, vermelhidão, sangramento, dor, reações no local da infusão e inchaço).

*** Dificuldade na respiração inclui dificuldade na respiração, dificuldade na respiração por esforço e chiado.

**** Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor e dor abdominal superior e inferior.

***** Dor inclui dor e dor nas costas, no tórax, artrites, dor nos ossos e nos membros.

Experiência Pós-Comercialização

As reações adversas adicionais foram relatadas desde que o medicamento tornou-se comercialmente disponível. As frequências apresentadas entre parênteses foram originadas de dados do estudo clínico. Essas reações adversas foram relatadas primariamente em pacientes que receberam múltiplos ciclos de **Leustatin®** (cladribina), e incluem:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Infecções e infestações: choque séptico.
- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: anemia hemolítica (incluindo anemia hemolítica autoimune) (destruição de hemoglobina do sangue por ataque de seus anticorpos), que foi relatada em pacientes com tumores linfoides, ocorrendo nas primeiras semanas após o tratamento.
- Distúrbios do sistema imune: alergia.
- Distúrbios psiquiátricos: confusão (incluindo desorientação).
- Distúrbios oculares: conjuntivite.
- Distúrbio do sistema respiratório, torácico e do mediastino: doenças pulmonares infecciosas graves (incluindo infiltração pulmonar, doença pulmonar intersticial, pneumonite e fibrose pulmonar), em muitos casos foi identificado como sendo de origem infecciosa.
- Distúrbios da Pele e Tecidos: urticária (coceira),
- Distúrbios renais e urinários: doenças renais graves (comum) (incluindo falência renal aguda, insuficiência renal).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Infecções e infestações: Infecções oportunistas ocorreram na fase aguda do tratamento.
- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: supressão da medula óssea com pancitopenia prolongada (doenças da medula óssea), incluindo alguns casos de anemia aplástica, hipereosinofilia (aumento de eosinófilos - células do sistema imunológico). Casos raros de Síndrome Mielodisplásica (doença no sangue) foram relatados.
- Distúrbios nutricionais e do metabolismo: síndrome de lise tumoral (complicações após o tratamento do câncer).
- Distúrbios do Sistema Nervoso: nível reduzido de consciência, danos no sistema nervoso [incluindo dificuldade sensorial periférica, dificuldade motora (paralisia), polineuropatia, paraparesia]; contudo, raramente tem sido relatado neurotoxicidade grave durante o tratamento prolongado com cladribina.
- Distúrbios Hepatobiliares: aumento reversível, geralmente leve, das enzimas do fígado (bilirrubina e transaminases).
- Distúrbios da Pele e Tecidos: síndrome de Stevens-Johnson (doença grave de pele).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em um estudo, **Leustatin**® foi administrado em doses altas (4 a 9 vezes a dose recomendada para Leucemia das Células Pilosas) por 7 – 14 dias em associação com ciclofosfamida e irradiação corporal total, como no preparo do paciente para transplante de medula óssea. Foram relatados nefrotoxicidade aguda, neurotoxicidade de início tardio, supressão da medula óssea com neutropenia, anemia, trombocitopenia e sintomas gastrintestinais.

Seis pacientes (19%) desenvolveram manifestações de disfunção/insuficiência renal aguda (por exemplo: acidose, anúria, creatinina sérica elevada, etc.) em 7 a 13 dias após o início do tratamento com **Leustatin**® (cladribina). Cinco dos pacientes afetados necessitaram de diálise. A insuficiência renal foi reversível em 2 destes pacientes. Evidência de dano tubular foi notada na autópsia de 2 (dos 4) pacientes cuja função renal não tinha sido recuperada no momento da morte. Vários destes pacientes tinham sido tratados, também, com outros medicamentos que têm potencial nefrotóxico conhecido.

Onze pacientes (35%) experimentaram toxicidade neurológica de início tardio. Na sua maioria, isto se caracterizou por debilidade motora irreversível progressiva das extremidades superiores e/ou inferiores (paraparesia/quadriparesia), notada em 35 a 84 dias após o início do tratamento com altas doses.

Polineuropatia axonal periférica foi observada em um estudo de escalonamento de doses, com níveis de dose mais altos (aproximadamente 4 vezes a dose recomendada para Leucemia de Células Pilosas) em pacientes que não estavam recebendo ciclofosfamida ou irradiação corporal total.

O teste neurológico não invasivo foi consistente com doença desmielinizante.

Não se conhece antídoto específico para a superdose. Não se sabe se a droga pode ser removida da circulação através de diálise ou hemofiltração. O tratamento da superdose consiste na descontinuação de **Leustatin**®, observação cuidadosa e medidas de suporte apropriadas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3341

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A - Parma - Itália

Embalado (emb. secundária) por:

Cilag AG. - Schaffhausen - Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ: 51.780.468/0002-68

OU

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A - Parma - Itália

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ: 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca Registrada

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/10/2021.