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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Leustatin®** administrada em infusão intravenosa contínua por 7 dias foi avaliada em dois estudos clínicos abertos onde 124 pacientes com Leucemia de Células Pilosas foram incluídos. Entre os pacientes avaliáveis (n=106), a taxa de resposta completa foi 66% e a taxa de resposta global foi de 88%; entre a população com intenção de tratar (n=123), a taxa de resposta completa foi de 54% e a taxa de resposta global foi de 89%. Nesses estudos, 60% dos pacientes não tinham recebido quimioterapia prévia ou haviam sido submetidos à esplenectomia como único tratamento prévio.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Leustatin®, um análogo de nucleosídeo purínico, é um agente antineoplásico sintético.

Resistência Celular e Sensibilidade*:* A toxicidade seletiva da cladribina (2-CdA) em relação a certas populações normais e malignas de linfócitos e monócitos é baseada na atividade relativa de desoxicitidina quinase e desoxinucleotidase. A cladribina atravessa de forma passiva a membrana celular. Nas células com alta taxa de desoxicitidina quinase em relação à de desoxinucleotidase, a cladribina é fosforilada pela desoxicitidina quinase para 2-cloro-2-desoxi-beta-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Uma vez que o 2-CdA é resistente a desaminação pela adenosina desaminase e há pouca desoxinucleotidases em linfócitos e monócitos, o 2-CdAMP acumula-se no interior da célula e é

subsequentemente convertido em desoxinucleotídeo trifosfato ativo, 2-cloro-2-desoxi-beta-D-adenosina trifosfato (2-CdATP). É postulado que células com alta atividade da desoxicitidina quinase e baixa atividade da desoxinucleotidase serão seletivamente mortas pela cladribina através da toxicidade do desoxinucleotídeo acumulado intracelularmente.

Células contendo alta concentração de desoxinucleotídeos são incapazes de reparar quebras da fita-simples de DNA. Quebras no final do DNA ativam as polienzimas (ADP-ribose) polimerases que resultam em depleção de NAD e ATP e rompimento do metabolismo celular. Há evidência, também, que o 2-CdATP é incorporado no DNA de células em divisão, resultando no prejuízo na síntese do DNA. **Leustatin®** pode ser distinguido de outros agentes quimioterápicos que afetam o metabolismo purínico, sendo citotóxico para ambos, linfócitos e monócitos que se dividem ativamente e aquelas em fase de quiescência, inibindo a síntese e a reparação do DNA. Este é um importante aspecto do mecanismo do medicamento, permitindo a morte das células "pilosas", que estão frequentemente em fase de quiescência.

Propriedades Farmacocinéticas

Em um estudo com 17 pacientes com Leucemia de Células Pilosas e função renal normal, a concentração média no estado de equilíbrio da cladribina foi estimada em aproximadamente 5,7 ng/mL com depuração sistêmica de aproximadamente 663,5 mL/h/kg, quando **Leustatin®** foi administrado por infusão contínua a 0,09 mg/kg/dia por 7 dias.

A concentração plasmática é relatada como de declínio multi-exponencial após infusão intravenosa com taxa de meia-vida terminal de aproximadamente 3-22 horas. Em geral, o volume aparente de distribuição da cladribina é muito alto (aproximadamente 9 L/kg), indicando uma extensa distribuição de cladribina pelos tecidos do corpo. O tempo de meia-vida da cladribina em células leucêmicas tem sido descrito como sendo 23 horas.

Dezoito (18%) da dose, em média, podem ser excretadas na urina dos pacientes com tumores sólidos durante a infusão contínua de **Leustatin®** 3,5-8,1 mg/m^2/dia durante 5 dias. O efeito prejudicial renal e hepático da eliminação da cladribina não foi investigado em humanos.

A cladribina penetra no fluído cerebroespinhal. Um estudo indica que a concentração é aproximadamente 25% daquela do plasma.

A cladribina se liga a aproximadamente 20% das proteínas plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Leustatin® injetável é contraindicado em todos os pacientes que são hipersensíveis a cladribina ou aos demais componentes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 (incluindo paraparesia e quadriparesia irreversíveis) 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 relação 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®** (4 a 9 vezes a recomendada para a Leucemia de Células Pilosas), associadas com outros agentes nefrotóxicos/tratamentos.

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

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), 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. Em estudos clínicos durante as primeiras duas semanas após o início do tratamento, a contagem média de plaquetas, a contagem absoluta de neutrófilos e a concentração da hemoglobina declinaram e, subsequentemente, aumentaram, normalizando a contagem média respectivamente no 15º dia, 5ª semana e 8ª semana de tratamento. O efeito mielossupressor de **Leustatin®** foi mais marcante durante o primeiro mês de tratamento. Monitoração hematológica cuidadosa, especialmente durante as primeiras 4 a 8 semanas após o tratamento com **Leustatin®** injetável é recomendada. Proceder cuidadosamente em pacientes com insuficiência de medula óssea severa de qualquer etiologia, pois deve ser prevista a supressão da função da medula.

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 cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (vide "REAÇÕES ADVERSAS), necrólise epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme, pustulose exantemática generalizada aguda) 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 a reações cutâneas graves (por exemplo, sulfametoxazol-trimetoprima e alopurinol). Recomenda-se que os pacientes sejam informados sobre os sinais de reações cutâneas graves e que o uso de **Leustatin®** seja interrompido ao primeiro aparecimento de erupção cutânea indicativa de uma reação cutânea grave.

Neurotoxicidade

Toxicidade neurológica grave (incluindo paraparesia e quadriparesia irreversíveis) foi relatada em pacientes que receberam **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. Médicos devem 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 foram aqueles com neutropenia, os pacientes devem ser monitorados de forma próxima durante o primeiro mês de tratamento e antibioticoterapia empírica deve ser iniciada quando clinicamente indicada. Eventos febris devem ser investigados através de testes de diagnósticos clínicos apropriados. Médicos devem ser cautelosos na avaliação dos riscos e benefícios da administração deste medicamento a pacientes com infecção ativa. Como a febre pode ser acompanhada por aumento da perda de fluidos, os pacientes devem ser mantidos bem hidratados.

Casos raros de síndrome da lise tumoral 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 em pacientes com disfunção subjacente do rim ou fígado. Médicos devem considerar o adiamento ou a descontinuação do tratamento quando ocorrer toxicidade renal.

Testes Laboratoriais

Durante o tratamento, o perfil hematológico do paciente 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.

Nos estudos clínicos, seguindo um declínio reversível na contagem de todas as células, a contagem média de plaquetas alcançou 100 x 10^9/L no 15º dia, a contagem média do número absoluto de neutrófilos atingiu 1.500 x10^6/L na 5ª semana e a hemoglobina alcançou uma média de 12 g/dL na 8ª semana.

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.

- Em cultura de células de mamíferos, a cladribina mostrou causar um desequilíbrio no agrupamento de desoxirribonucletídeos trifosfato intracelular. Este desequilíbrio resulta na inibição da síntese e reparação do DNA, produzindo quebras nos filamentos de DNA com subsequente morte celular. A inibição da incorporação de timidina pelas células linfoblásticas humanas foi de 90%, na concentração de 0,3 microM. A cladribina também foi incorporada ao DNA destas células. A cladribina induziu efeito cromossomal quando testada *in vivo* com micronúcleos de medula óssea em camundongo e *in vitro* usando células CHO-WBL. A cladribina não causou mutagênese em bactéria e não induziu a síntese de DNA não programada em culturas de hepatócitos de ratos.

Fertilidade

Homens tratados com **Leustatin®** devem ser aconselhados a não engravidar suas parceiras até seis meses após a última dose desse medicamento.

Quando administrado intravenosamente a macacos *Cynomolgus*, **Leustatin®** causou 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.

Em um estudo de Fase I com pacientes de 1 a 21 anos com leucemia, **Leustatin®** foi administrado por infusão intravenosa contínua em intervalos de dose de 3 a 10,7 mg/m^2/dia por 5 dias (metade a duas vezes a dose recomendada para Leucemia de Células Pilosas). A toxicidade dose-limitante foi mielossupressão grave com neutropenia profunda e trombocitopenia. Sob a dose mais alta, 3 a 7 pacientes desenvolveram mielossupressão irreversível e infecções bacterianas sistêmicas ou fúngicas fatais. Nenhuma toxicidade distinta foi notada.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Considerando a condição médica de base do paciente, recomenda-se cautela quando o paciente estiver realizando atividades que requerem considerável bem-estar físico durante o tratamento com **Leustatin®**.

Gravidez e Lactação

Gravidez (Categoria D)

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 a paciente ficar grávida no decurso do tratamento, esta deverá ser informada sobre o potencial efeito deletério sobre o feto.

A cladribina é teratogênica em camundongos e coelhos. Um aumento significativo na variabilidade fetal foi observado quando da administração de 1,5 mg/kg/dia (4,5 mg/m^2, uma dose aproximadamente equivalente à dose de 3,6 mg/m^2 em humanos) em camundongos. Ocorreu aumento das reabsorções, redução do tamanho da ninhada e aumento de malformações fetais quando os camundongos receberam 3 mg/kg/dia (9 mg/m^2). Morte fetal e malformação foram observadas em coelhas que receberam 3 mg/kg/dia (33 mg/m^2). Nenhum efeito sobre o feto foi observado com a dose de 0,5 mg/kg/dia (1,5 mg/m^2) nos camundongos ou com 1 mg/kg/dia (11 mg/m^2) nas coelhas.

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. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **Leustatin®**.

6. 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 administrar vacinas de vírus vivos atenuados para pacientes tratados com **Leustatin®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose de **Leustatin®** recomendada para o tratamento de Leucemia de Células Pilosas é um único ciclo dado por infusão intravenosa contínua por 7 dias consecutivos, na dose de 0,09 mg/kg/dia (3,6 mg/m^2/dia). Não se aconselham desvios desta dose. O médico deve considerar a interrupção ou a descontinuação do medicamento se ocorrer neurotoxicidade ou toxicidade renal. Se o paciente não responde ao ciclo inicial de **Leustatin®** para o tratamento de Leucemia de Células Pilosas, é improvável que ele se beneficie com ciclos adicionais. Entretanto, a experiência limitada indica que condutas adicionais podem ser benéficas em pacientes que apresentam recaídas após uma resposta inicial ao **Leustatin®**.

Fatores de riscos específicos que podem predispor ao aumento da toxicidade do **Leustatin®** não foram definidos. É prudente ter cuidado com pacientes com suspeita de insuficiência renal ou mielossupressão grave de qualquer etiologia. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente por causa de toxicidade hematológica ou não hematológica.

Preparo e Administração da Solução Intravenosa

Leustatin® injetável DEVE SER DILUÍDO COM DILUENTE PRÓPRIO ANTES DE SER ADMINISTRADO. Uma vez que **Leustatin®** não contém um conservante antibacteriano ou agente bacteriostático, técnicas assépticas e precauções ambientais apropriadas devem ser observadas na preparação da solução de **Leustatin®**.

Produtos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados antes do uso, quanto à presença de materiais particulados e descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Precipitações podem ocorrer durante a exposição de **Leustatin®** a baixas temperaturas. A ressolubilização pode ser feita deixando-se a solução aquecer naturalmente à temperatura ambiente e agitando-a vigorosamente. **A SOLUÇÃO NÃO DEVE SER AQUECIDA E NÃO DEVE SER SUBMETIDA AO MICROONDAS.**

Cuidados devem ser tomados para manter a esterilidade da solução preparada. Uma vez diluída, a solução de **Leustatin®** deverá ser administrada imediatamente ou ser armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2ºC e 8ºC) por no máximo 8 horas antes do início da administração. Os frascos de **Leustatin®** destinam-se ao uso único somente. Qualquer conteúdo remanescente deve ser descartado adequadamente.

Após a infusão de **Leustatin®** (cladribina) o equipo e o frasco de infusão deverão ser desprezados.

Os riscos potenciais associados aos agentes citotóxicos são bem estabelecidos e precauções apropriadas devem ser tomadas no manuseio, preparo e administração de **Leustatin®**. O uso de luvas descartáveis e aventais para proteção é recomendado. Se **Leustatin®** entrar em contato com a pele ou membranas mucosas, lavar o local imediatamente com grande quantidade de água.

Caso **Leustatin®** seja injetado extravenosamente 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.

Para preparar uma dose única diária

Antes de cada infusão diária, **Leustatin®** deve ser passado através de um filtro de seringa hidrofílico, estéril, de 0,22 µm e descartável antes da introdução na bolsa de infusão.

Adicionar a dose calculada (0,09 mg/kg/dia ou 0,09 mL/kg) de **Leustatin®** na bolsa de infusão contendo 100 mL a 500 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, USP através de um filtro esterilizante. Infundir continuamente durante 24 horas. Repetir diariamente por um total de 7 dias consecutivos. Não é recomendado o uso de solução de glicose a 5% como diluente porque ocorre o aumento da degradação da cladribina.

A solução diluída de **Leustatin®** é química e fisicamente estável por pelo menos 24 horas à temperatura ambiente sob luz fluorescente normal e na maioria dos equipos de infusão de PVC disponíveis.

	Dose de Leustatin® (cladribina) injetável	**Diluente recomendado**	**Volume do diluente**
Método de infusão em 24 horas	0,09 mg/kg/dia	Solução de cloreto de sódio a 0,9%	500 mL (Gotejamento regulado para 24 horas)

Para preparar uma infusão de 7 dias

A solução de infusão de 7 dias deve apenas ser preparada com solução bacteriostática de cloreto de sódio a 0,9% USP (conservante: álcool benzílico a 0,9%). Com o objetivo de minimizar o risco de contaminação bacteriana, o **Leustatin®** e o diluente devem ser passados através de um filtro de seringa hidrofílica estéril de 0,22 µ e descartável conforme cada solução for sendo introduzida no reservatório de infusão. Adicionar primeiro a dose calculada de **Leustatin®** (7 dias x 0,09 mg/kg ou mL/kg) ao reservatório de infusão através do filtro estéril. Adicionar, então, a quantidade calculada da solução bacteriostática de cloreto de sódio a 0,9% USP (conservante: álcool benzílico a 0,9%) também através do filtro, atingindo um volume total de solução de 100 mL. Após completar a preparação da solução, fechar a linha de infusão, desconectar e descartar o filtro. Aspirar assepticamente as bolhas de ar do reservatório conforme necessário, através de uma seringa e um segundo filtro estéril seco ou uma montagem de filtro estéril com abertura. Fechar a linha novamente e descartar a seringa e o filtro utilizados neste procedimento. Infundir continuamente por 7 dias. As soluções preparadas com a solução bacteriostática de cloreto de sódio para indivíduos pesando mais de 85 kg podem ter eficácia conservante reduzida devido à maior diluição do conservante álcool benzílico. As soluções para infusão para 7 dias têm demonstrado estabilidade química e física aceitáveis por pelo menos 7 dias no reservatório "SIMS Deltec MEDICATION CASSETES®".

Incompatibilidades

Uma vez que os dados sobre compatibilidade são limitados, aconselha-se a adesão aos diluentes e sistemas de infusão recomendados.

A solução contendo **Leustatin®** não deve ser misturada com outros medicamentos intravenosos ou aditivos ou mesmo utilizar uma via comum de infusão intravenosa simultaneamente, pois o teste de compatibilidade não foi realizado.

Se a mesma via intravenosa for utilizada para infusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a via deve ser enxaguada com um diluente compatível antes e após a infusão de **Leustatin®**.

Não é recomendado o uso de solução de glicose a 5% como diluente porque ocorre o aumento da degradação da cladribina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes com Leucemia de Células Pilosas tratados com **Leustatin®**, observadas no conjunto de estudos clínicos de Leucemia de Células Pilosas (estudos K90-091 e L91-048, n = 576), são apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento em ≥ 1% dos pacientes tratados com Leustatin® em estudos clínicos de Leucemia de Células Pilosas	
Classe por sistema de órgão Termo preferido	**Leustatin®** (n = 576) %
Distúrbio do sistema sanguíneo e linfático	
Anemia	1
Neutropenia febril	8
Distúrbios psiquiátricos	
Ansiedade	1
Insônia	3
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	6
Cefaleia	14
Distúrbios cardíacos	
Taquicardia	2
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Sons respiratórios anormais	4
Tosse	7
Dispneia*	5
Estertor	1
Distúrbios gastrintestinais	
Dor abdominal **	4
Constipação	4
Diarreia	7
Flatulência	1
Náusea	22
Vômitos	9
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Equimose	2
Hiperidrose	3
Petéquias	2
Prurido	2
Erupção cutânea***	16
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos	
Artralgia	3
Mialgia	6
Dor****	6
Distúrbios gerais e condições do local da administração	
Reação no local da administração*****	11
Astenia	6
Calafrios	2
Diminuição do apetite	8
Fadiga	31
Mal-estar	5
Fraqueza muscular	1
Edema periférico	2
Pirexia	33
Lesões, intoxicações e complicações no procedimento	
Contusão	1

* Dispneia inclui dispneia, dispneia por esforço e chiado;
** Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal e dor abdominal (superior e inferior);
*** Erupção cutânea inclui eritema, erupção e erupção cutânea (macular, máculo-papular, papular, puriginosa, pustular e eritematosa);
**** Dor inclui dor, dor nas costas, dor torácica, dor de artrite, dor nos ossos e dor nos membros;
***** A reação no local da administração inclui reação no local propriamente dito, reação no local do cateter (celulite, eritema, hemorragia e dor) e no local da infusão (eritema, edema e dor).

Dados de segurança foram baseados em um subconjunto de 124 pacientes portadores de Leucemia de Células Pilosas incluídos no estudo pivotal (K90-091). No primeiro mês de tratamento foi observada neutropenia grave em 70% dos pacientes e infecção em 31% dos pacientes. Febre foi observada em 72%. A maioria dos eventos adversos não hematológicos foi de gravidade leve a moderada. A maioria dos episódios de náusea foram leves, não acompanhados por vômitos, e não exigiu tratamento com antieméticos. Em pacientes que necessitaram antieméticos, a náusea foi controlada facilmente, mais frequentemente com clorpromazina.

A maioria das erupções cutâneas foram leves.

Supressão da medula óssea

A mielossupressão foi frequentemente observada durante o primeiro mês após o início do tratamento com **Leustatin®**. Neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500 x 10^6/L) foi observada em 69% dos pacientes, sendo que 25% deles já apresentavam neutropenia no início do tratamento.

Anemia grave (Hb < 8,5 g/dL) ocorreu em 41% dos pacientes, sendo que 12% já apresentavam anemia no início do tratamento. Trombocitopenia (plaquetas < 20 x 10^9/L) ocorreu em 15% dos pacientes, sendo que 5% já apresentavam trombocitopenia no início do tratamento. Quarenta e três por cento (43%) dos pacientes receberam transfusões de glóbulos vermelhos e 13% receberam transfusões com plaquetas durante o primeiro mês.

O tratamento com cladribina está associado a uma depressão prolongada da contagem de linfócitos CD4 e a supressão temporária da contagem de linfócitos CD8. Em acompanhamento de 78 dos 124 pacientes envolvidos no ensaio clínico, antes do tratamento a contagem de CD4 foi 766/µL. A menor média de contagem de CD4 ocorreu de 4 a 6 meses depois do tratamento e foi de 272/µL. Quinze (15) meses após o tratamento, a média de CD4 ficou abaixo de 500/µL. Apesar de a contagem de CD8 inicialmente ter diminuído, aumentos na contagem foram observados após 9 meses. O significado clínico desta linfopenia CD4 prolongada é desconhecido.

A ocorrência de uma prolongada hipocelularidade da medula óssea abaixo de 35% foi observada. Não se sabe se a causa da hipocelularidade resulta de fibrose da medula óssea ou resulta de toxicidade pela cladribina.

Febre/ Infecção

Febre foi um evento adverso frequentemente observado durante o primeiro mês de estudo.

Durante o primeiro mês, 12% dos pacientes apresentaram febre alta (maior ou igual a 40ºC). Dos 124 pacientes estudados, 11 tiveram infecção documentada no mês que precedeu o tratamento. Trinta e um por cento (31%) dos pacientes febris tiveram infecção documentada: 13,7% foram de etiologia bacteriana, 6,5% viral e 6,5% fúngica. Setenta por cento (70%) desses pacientes foram tratados empiricamente com antibiótico.

Em 7% de todos os pacientes a infecção foi grave, incluindo infecção fatal, (septicemia, pneumonia). Durante o segundo mês, a taxa total de infecção documentada foi de 8%; estas infecções foram de intensidade leve a moderada, e nenhuma infecção sistêmica grave foi notada. Após o terceiro mês, a incidência mensal de infecção foi menor ou igual aos meses que imediatamente antecederam o tratamento com **Leustatin®**.

Dos 124 pacientes com Leucemia de Células Pilosas de dois estudos, 6 morreram durante o tratamento; uma morte foi devida à infecção, duas devido a doenças cardíacas subjacentes, e duas devido a Leucemia de Células Pilosas persistente com complicações infecciosas. Um paciente morreu de doença progressiva depois de receber tratamento adicional com outro agente quimioterápico.

A grande maioria das erupções cutâneas foi leve e ocorreu em pacientes que estavam recebendo ou receberam recentemente outras medicações (alopurinol ou antibióticos) que, sabidamente, causam erupções cutâneas.

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®**, e incluem:

- Infecções e infestações: choque séptico (comum). Infecções oportunistas (incomum) ocorreram na fase aguda do tratamento. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (desconhecida).

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: supressão da medula óssea com pancitopenia prolongada (incomum), incluindo alguns relatos de anemia aplástica (incomum) e anemia hemolítica (incluindo anemia hemolítica autoimune) (comum), que foi relatada em pacientes com tumores linfóides, ocorrendo nas primeiras semanas após o tratamento, hipereosinofilia (incomum). Casos raros de Síndrome Mielodisplásica (incomum) foram relatados. Casos de epistaxe têm sido relatados.

- Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade (comum).

- Distúrbios nutricionais e do metabolismo: síndrome de lise tumoral (incomum).

- Distúrbios psiquiátricos: confusão (incluindo desorientação) (comum).
- Distúrbios do sistema nervoso: nível reduzido de consciência (incomum), toxicidade neurológica (incomum) [incluindo neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora (paralisia), polineuropatia, paraparesia]; contudo, raramente tem sido relatado neurotoxicidade grave seguindo o tratamento com esquemas de doses padrão de cladribina.
- Distúrbios oculares: conjuntivite (comum).
- Distúrbio do sistema respiratório, torácico e do mediastino: infiltrado intersticial pulmonar (comum) (incluindo infiltração pulmonar, doença pulmonar intersticial, pneumonite e fibrose pulmonar), em muitos casos foi identificado como sendo de etiologia infecciosa.
- Distúrbios hepatobiliares: aumento reversível, geralmente leve, da bilirrubina (incomum) e das transaminases (incomum).
- Distúrbios da pele e tecidos: urticária (comum), síndrome de Stevens-Johnson (incomum).
- Distúrbios renais e urinários: falência renal (comum) (incluindo falência renal aguda, insuficiência renal).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudo de Fase 1 com 31 pacientes, **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®**. 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 intoxicação 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.

CCDS 2109

VPS TV 3.0