

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LEUJECT 2 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține cladribină 2 mg.

Fiecare flacon conține cladribină 10 mg în 5 ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LEUJECT este indicat în tratamentul leucemiei cu celule păroase.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu LEUJECT trebuie să se facă de către un medic calificat, cu experiență în chimioterapia cancerului.

Doze

Dozajul recomandat pentru leucemia cu celule păroase este reprezentat de un singur ciclu de tratament cu LEUJECT, administrat *in bolus* sub formă de injecție subcutanată, la o doză zilnică de 0,14 mg/kg, timp de 5 zile consecutive.

Nu sunt recomandate abateri de la dozajul indicat mai sus.

Vârstnici

Experiența la pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani este limitată. Tratamentul pacienților vârstnici trebuie să se facă pe baza unei evaluări individuale și a unei monitorizări atente a elementelor figurate sanguine, precum și a funcțiilor hepatice și renale. Evaluarea riscurilor trebuie să se facă pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date referitoare la utilizarea LEUJECT la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. LEUJECT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (valoarea clearance-ului creatininei ≤ 50 ml/min) sau cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

LEUJECT este contraindicat la pacienții cu vârste mai mici de 18 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

LEUJECT este furnizat sub forma unei soluții injectabile gata de a fi injectată. Doza recomandată este aspirată direct în seringă și injectată sub formă de injecție subcutanată în bolus, fără a fi diluată.

Înainte de administrare, LEUJECT trebuie inspectat vizual în scopul identificării particulelor și modificărilor de culoare. LEUJECT trebuie să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Auto-administrarea de către pacient

LEUJECT poate fi auto-administrat de către pacient. Pacientul trebuie instruit și pregătit adecvat. Instrucțiunile detaliate sunt conținute în Prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea.

Pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Insuficiență renală moderată până la severă (valoarea clearance-ului creatininei ≤ 50 ml/min) sau insuficiență hepatică moderată până la severă (scorul Child-Pugh > 6) (vezi și pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a altor medicamente care realizează supresie medulară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cladribina este un medicament antineoplazic și imunosupresor, care poate induce considerabile reacții adverse de tip toxic, precum supresie medulară și imunosupresie, limfocitopenie persistentă și infecții oportuniste. Pacienții care urmează tratament cu cladribină trebuie monitorizați îndeaproape pentru detectarea semnelor de toxicitate hematologică și non-hematologică.

Se recomandă o atitudine deosebit de precaută și o evaluare atentă a riscurilor/beneficiilor în cazul în care se are în vedere administrarea cladribinei la pacienții cu risc crescut de infecție, insuficiență sau infiltrare manifestă a măduvei osoase, tratamente anterioare cu efect mielosupresiv, precum și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică suspectată sau manifestă. Pacienții cu infecție activă trebuie tratați pentru problemele de sănătate subiacente înainte de a primi tratament cu cladribină. Deși profilaxia antiinfecțioasă nu este recomandată la modul general, ea poate fi benefică pentru pacienții imunocompromiși, înainte de tratamentul cu cladribină, sau pentru pacienții cu agranulocitoză preexistentă.

În cazul apariției unei toxicități severe, medicul trebuie să aibă în vedere amânarea sau întreruperea tratamentului cu acest medicament până la rezolvarea complicațiilor severe. În caz de infecții, trebuie inițiat un tratament antibiotic, în funcție de necesități.

Se recomandă ca pacienții care fac tratament cu cladribină să primească componente celulare sanguine/produși din sânge tratați prin iradiere, pentru a preveni apariția de reacții de respingere a grefei, legate de transfuzie (Ta-GVHD).

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Au fost raportate cazuri de LMP în asociere cu cladribina, inclusiv cazuri letale. LMP a fost raportată după 6 luni până la câțiva ani de la tratamentul cu cladribină. În câteva dintre aceste cazuri, a fost raportată o asociere cu limfopenia prelungită. Medicii trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial la

pacienții cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale, nou apărute sau agravate.

Evaluarea indicată pentru LMP cuprinde consult neurologic, imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică și analiza lichidului cerebrospinal pentru ADN-ul virusului JC (JCV) prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau o biopsie cerebrală, însoțită de un test pentru evidențierea JCV. Un rezultat negativ al PCR pentru evidențierea JCV nu exclude LMP. Monitorizarea suplimentară și evaluarea pot fi justificate, dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ. Pacienților cu suspiciune de LMP nu trebuie să li se mai administreze tratament cu cladribină.

Malignități secundare

La fel ca și în cazul altor analogi de nucleozide, tratamentul cu cladribină se asociază cu supresie medulară și cu o imunosupresie profundă și prelungită. Tratamentul cu acești agenți se asociază cu apariția malignităților secundare. La pacienții cu leucemie cu celule păroase, este previzibilă apariția malignităților secundare. Frecvența acestora variază în limite largi, de la 2% la 21%. Momentul de risc maxim este la 2 ani după stabilirea diagnosticului, cu o valoare mediană situată între 40 și 66 de luni. După stabilirea diagnosticului de leucemie cu celule păroase, valorile cumulative ale frecvențelor de apariție a malignităților secundare sunt de 5%, 10-12% și 13-14% după 5, 10 și respectiv 15 ani. După tratamentul cu cladribină, incidența malignităților secundare variază între 0% și 9,5%, după o valoare mediană a perioadei de urmărire de 2,8 până la 8,5 ani. Frecvența de apariție a malignității secundare după tratamentul cu cladribinei a fost de 3,4% la toți cei 232 pacienți cu leucemie cu celule păroase tratați pe o perioadă de 10 ani. Valoarea cea mai mare a incidenței malignității secundare după tratamentul cu cladribină a fost de 6,5%, după o perioadă de urmărire cu o valoare mediană de 8,4 ani. De aceea, pacienții tratați cu cladribină trebuie monitorizați cu regularitate.

Toxicitate hematologică

În prima lună după tratament, supresia medulară este foarte evidentă, putând fi necesare transfuzii de eritrocite sau plachete sanguine. Pacienții cu simptome de deprimare a măduvei osoase trebuie tratați cu precauție, întrucât este de anticipat o continuare a efectului de supresie a funcției măduvei osoase. La pacienții cu infecții active sau suspectate trebuie să fie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile terapeutice. Riscul de toxicitate medulară severă și de imunosupresie persistentă este crescut la pacienții cu infiltrație a măduvei osoase aflată în legătură cu boala sau la cei cu un tratament mielosupresor în antecedente. În asemenea cazuri este necesară reducerea dozei și monitorizarea regulată a pacientului. Pancitopenia este, în mod normal, reversibilă, iar intensitatea aplaziei medulare este dependentă de doză. În timpul tratamentului cu cladribină, precum și timp de 6 luni după aceea, este de așteptat o creștere a incidenței infecțiilor oportuniste. În timpul tratamentului cu cladribină, precum și timp de 2 până la 4 luni după aceea, este esențială efectuarea unei monitorizări atente și regulate a numărului de elemente figurate din sângele periferic, pentru a detecta potențialele reacții adverse și complicațiile aferente (anemie, neutropenie, trombocitopenie, infecții, hemoliză sau hemoragii), precum și pentru a supraveghea procesul de recuperare hematologică. La pacienții cu leucemie cu celule păroase aflați sub tratament apare în mod frecvent febra de cauze necunoscute, care se manifestă în principal în primele 4 săptămâni de tratament. Originea reacțiilor febrile trebuie să fie investigată prin mijloace de laborator și mijloace radiologice adecvate. Mai puțin de o treime din reacțiile febrile sunt asociate cu o infecție dovedită. În caz de febră aflată în legătură cu infecțiile sau cu agranulocitoza, se recomandă instituirea tratamentului antibiotic.

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date referitoare la utilizarea cladribinei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Experiența clinică este foarte limitată, iar siguranța administrării cladribinei la acești pacienți nu a fost complet stabilită (vezi pct. 4.3. și 5.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică cunoscută sau suspectată, este necesară adoptarea unei conduite terapeutice precaute. Evaluarea periodică a funcției hepatice și renale se recomandă și este indicată din punct de vedere clinic pentru toți pacienții tratați cu cladribinei.

Vârstnici

Tratamentul pacienților vârstnici trebuie să se facă pe baza unei evaluări individuale și a unei monitorizări atente a elementelor figurate sanguine, precum și a funcțiilor renală și hepatică. Evaluarea riscurilor trebuie să se facă pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.2).

Prevenirea sindromului de liză tumorală

La pacienții cu un grad mare de încărcare tumorală se recomandă începerea, cu 24 de ore înainte de inițierea chimioterapiei, a unui tratament profilactic cu alopurinol pentru controlul concentrațiilor serice de acid uric, împreună cu un grad adecvat sau crescut de hidratare. Se recomandă administrarea unei doze zilnice orale de 100 mg de alopurinol, pe o perioadă de 2 săptămâni. În cazul unei acumulări de acid uric în ser care depășește limita normalului, doza de alopurinol poate fi crescută la 300 mg pe zi.

Fertilitatea

Bărbaților tratați cu cladribină trebuie să li se recomande să nu conceapă copii timp de 6 luni după încheierea tratamentului și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității din cauza tratamentului cu cladribină (vezipct. 4.6. și 5.3).

LEUJECT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Din cauza unei posibile creșteri a gradului de toxicitate hematologică și a supresiei medulare, cladribina nu trebuie utilizată în mod concomitent cu alte medicamente cu efect mielosupresor. Nu s-a observat influența cladribinei asupra activității altor antineoplazice *in vitro* (de exemplu, doxorubicină, vincristină, citarabină, ciclofosfamidă) și *in vivo*. Cu toate acestea, un studiu *in vitro* a relevat existența unei rezistențe încrucișate între cladribină și muștarul azotat (clormetină); pentru citarabină, un autor a descris o reacție încrucișată, în condiții *in vivo*, fără pierderea activității.

Datorită metabolismului intracelular similar, poate apărea rezistența încrucișată cu alți analogi de nucleozide, precum fludarabine sau 2'-deoxicoformicin. De aceea, nu se recomandă administrarea simultană a analogilor de nucleozide cu cladribină.

S-a constatat că corticosteroizii cresc riscul de infecții severe în condițiile utilizării în combinație cu cladribina, prin urmare nu trebuie administrați concomitent cu cladribina.

Întrucât este de așteptat apariția interacțiunilor cu medicamentele care suferă un proces intracelular de fosforilare, precum medicamentele antivirale, sau cu inhibitorii de preluare a adenozei, utilizarea acestor medicamente concomitent cu cladribina nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cazul administrării în timpul sarcinii, cladribina cauzează malformații congenitale severe. Studiile efectuate la animale și studiile *in vitro* pe linii de celule umane au demonstrat teratogenitatea și mutagenitatea cladribinei. Cladribina este contraindicată în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu cladribină și timp de 6 luni după ultima doză de cladribină. În caz de apariție a unei sarcini în timpul tratamentului cu cladribină, femeia trebuie să fie informată asupra riscului potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cladribina se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de reacții adverse grave asupra sugarilor alăptați, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu cladribină și timp de 6 luni după ultima doză de cladribină.

Fertilitatea

Nu s-au studiat efectele cladribinei asupra fertilității la animale. Cu toate acestea, un studiu de toxicitate efectuat la maimuțe cynomolgus a arătat că cladribina inhibă maturarea celulelor cu multiplicare rapidă,

inclusiv celulele testiculare. Nu se cunoaște efectul asupra fertilității umane. Este posibil ca medicamentele antineoplazice, cum este cladribina, care interferează cu sinteza ADN-ului, ARN-ului și cu sinteza proteinelor, să prezinte reacții adverse asupra gametogenezei umane (vezi pct. 5.3).

Bărbaților tratați cu cladribină trebuie să li se recomande să nu conceapă copii timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității din cauza tratamentului cu cladribină (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

LEUJECT are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul apariției anumitor reacții adverse care pot avea impact asupra performanței (de exemplu amețeală, foarte frecventă, sau somnolență, care poate apărea datorită anemiei, care este foarte frecventă), trebuie recomandat pacientului să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse foarte frecvente observate în cadrul celor trei cele mai relevante studii clinice cu cladribină, efectuate la 279 de pacienți tratați pentru diverse indicații și 62 de pacienți cu leucemie cu celule păroase (HCL), au fost supresie medulară, în special neutropenie severă (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), trombocitopenie severă (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) și anemie severă (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), precum și imunosupresie/limfopenie severă (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infecții (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) și febră (până la 64%).

Febra cu culturi negative, apărută în urma tratamentului cu cladribină, apare la 10-40% dintre pacienții cu leucemie cu celule păroase și este rareori observată la pacienții cu alte tulburări neoplazice.

Erupțiile cutanate (2-31%) sunt descrise în principal la pacienții care iau alte medicamente administrate concomitent, cunoscute prin aceea că sunt cauzatoare de erupții (antibiotice și/sau alopurinol). În timpul tratamentului cu cladribină au fost raportate reacții adverse gastrointestinale precum greață (5-28%), vărsături (1-13%), și diaree (3-12%), precum și oboseală (2-48%), dureri de cap (1-23%), și scăderea apetitului alimentar (1-22%). Este puțin probabil ca cladribina să cauzeze alopecie; la 4/523 de pacienți a fost observată o alopecie ușoară și tranzitorie, timp de câteva zile în timpul tratamentului, dar aceasta nu a putut fi asociată în mod clar cu cladribina.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate în tabelul de mai jos, în funcție de frecvența de apariție și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele de apariție sunt definite în modul următor: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată dindatele disponibile). Referitor la severitate, consultați textul de sub tabel.

Infecții și infestări	Foarte frecvente: infecții * (de exemplu pneumonie *, septicemie *)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente: malignități secundare *Rare: sindrom de liză tumorală*
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente: pancitopenie/supresie medulară *, neutropenie, trombocitopenie, anemie, limfopenie Mai puțin frecvente: anemie hemolitică *Rare: hipereozinofilie Foarte rare: amiloidoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente: imunosupresie * Rare: reacție de respingere a grefei *
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente: scăderea apetitului alimentar Mai puțin frecvente: cașexie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: cefalee, amețeală Frecvente: insomnie, anxietate Mai puțin frecvente: somnolență, parestezie, letargie, polineuropatie, confuzie, ataxie Rare: apoplexie, tulburări neurologice ale vorbirii și deglutiției Foarte rare: depresie, crize epileptice
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: conjunctivită Foarte rare: blefarită
Tulburări cardiace	Frecvente: tahicardie, murmur cardiac, hipotensiune arterială, epistaxis, ischemie miocardică* Rare: insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, decompensare cardiacă
Tulburări vasculare	Foarte frecvente: purpură Frecvente: peteșii, hemoragii * Mai puțin frecvente: flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente: zgomote respiratorii anormale, zgomote toracice anormale, tuse Frecvente: respirație dificilă, infiltrate pulmonare interstițiale cel mai adesea de etiologie infecțioasă, mucozită Mai puțin frecvente: faringită Foarte rare: embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: greață, vărsături, constipație, diaree Frecvente: durere gastro-intestinală, flatulență Rare: ileus
Tulburări hepatobiliare	Frecvente: creșteri ale bilirubinei și transaminazelor, reversibile și de cele mai multe ori ușoare Rare: insuficiență hepatică Foarte rare: colecistită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente: erupții, exantem localizat, diaforeză Frecvente: prurit, durere cutanată, eritem, urticarie Rare: sindrom Stevens-Johnson/sindrom Lyell
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: mialgie, artralgie, artrită, durere osoasă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare: insuficiență renală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: reacții la locul de injectare, febră, oboseală, frisoane, astenie Frecvente: edem, stare generală de rău, durere
--	---

*vezi secțiunea descriptivă de mai jos

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse non-hematologice

Reacțiile adverse non-hematologice sunt, în general, ușoare până la moderate. De obicei, nu este necesar tratamentul greței cu antiemetice. Reacțiile adverse legate de piele și țesutul subcutanat sunt, în majoritate, ușoare până la moderate și tranzitorii, dispărând de obicei în intervalul unui ciclu de 30 de zile.

Hemogramă

Întrucât pacienții cu leucemie cu celule păroase aflată în stadiu activ prezintă, în majoritatea lor, un număr deosebit de scăzut al neutrofilelor, mai mult de 90% din cazuri prezintă neutropenii tranzitorii severe ($< 1,0 \times 10^9/l$). Utilizarea de factori de creștere hematopoietică nu îmbunătățește refacerea numărului de neutrofile și nici nu reduce incidența febrei. Trombocitopeniile severe ($< 50 \times 10^9/l$) sunt observate la aproximativ 20% până la 30% din totalul pacienților. Este de așteptat instalarea unei limfopenii care durează mai multe luni și a unei imunosupresii cu risc crescut de infecții. Refacerea limfocitelor T citotoxice și a celulelor citocide naturale intervine în 3 până la 12 luni. O recuperare completă a celulelor T auxiliare și a limfocitelor B intervine cu o întârziere de până la 2 ani.

Cladribina induce o scădere prelungită și severă a limfocitelor T de tip CD4+ și CD8+. În prezent, nu există experiență referitoare la posibilele consecințe pe termen lung ale imunosupresiei.

Infecții

Rareori au fost raportate cazuri de limfocitopenie severă, pe termen lung, care totuși nu pot fi asociate cu complicații infecțioase tardive. Complicațiile severe foarte frecvente, care se soldează în unele cazuri cu un deznodământ fatal, sunt infecțiile oportuniste (de exemplu cu *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, candida, virozele herpetice, citomegalovirusul și micobacteriozele atipice). Din totalul pacienților tratați cu cladribinei la o doză de 0,7 mg/kg pe ciclu de tratament, 40% au suferit infecții. Acestea au fost, în medie, mai severe decât infecțiile manifestate la 27% din totalul pacienților care au primit doza de 0,5 mg/kg pe ciclu de tratament. La regimul standard de dozare, 43% dintre pacienții cu leucemie cu celule păroase au dezvoltat complicații infecțioase. O treime din aceste infecții trebuie să fie considerate severe (de exemplu, septicemie, pneumonie). S-au raportat cel puțin 10 cazuri de anemie hemolitică autoimună. Toți pacienții au fost tratați cu succes cu corticosteroizi.

Reacții adverse grave, rare

Reacțiile adverse grave precum ileus, insuficiență hepatică severă, insuficiență renală, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, decompensare cardiacă, apoplexie, tulburări neurologice cu afectarea vorbirii și a deglutiției, sindrom de liză tumorală cu insuficiență renală acută, sindrom de respingere a grefei legat de transfuzie, sindrom Stevens-Johnson/sindrom Lyell (necroliză epidermică toxică), anemie hemolitică, hipereozinofilie (cu erupții cutanate eritematoase, prurit și edem facial) sunt rare.

Deznodământ fatal

Majoritatea deceselor aflate în legătură cu acest medicament se datorează complicațiilor infecțioase. Alte cazuri soldate cu un deznodământ fatal, raportate ca fiind în asociere cu chimioterapia cu cladribinei au fost malignitățile secundare, infarcte cerebro- și cardiovasculare, sindrom de respingere a grefei cauzat de transfuzii multiple cu sânge neiradiat, precum și sindrom de liză tumorală cu hiperuricemie, acidoză metabolică și insuficiență renală acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj observate frecvent sunt greață, vărsături, diaree, deprimare medulară severă (incluzând anemie, trombocitopenie, leucopenie și agranulocitoză), insuficiență renală acută precum și toxicitate neurologică ireversibilă (parapareză/tetrapareză), sindrom Guillain-Barré și sindrom Brown-Séquard. La pacienți tratați cu o doză echivalentă cu ≥ 4 ori doza recomandată pentru tratamentul leucemiei cu celule păroase, a fost observată neuro- și nefrotoxicitate acută, ireversibilă.

Nu există antidot specific. Indicația de tratament pentru supradozajul cu cladribină constă în întreruperea imediată a tratamentului, observarea atentă și inițierea unui tratament de susținere adecvat (transfuzii sanguine, dializă, hemofiltrare, tratament anti-infecțios, etc.). Pacienții cărora li s-a administrat o supradoză de cladribină trebuie să fie monitorizați din punct de vedere hematologic timp de cel puțin patru săptămâni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi purinici, codul ATC : L01BB04

Cladribina este un analog al nucleozidului purină, acționând ca antimetabolit. O substituție unică a hidrogenului cu clorul la poziția 2 face distincția dintre cladribină și omologul său natural, 2'-deoxiadenozină, conferind moleculei rezistență la acțiunea de dezaminare a adenozin-dezaminazei.

Mecanism de acțiune

Cladribina este un promedicament care este preluat rapid în celule după administrarea parenterală, fiind supus fosforilării intracelulare la nucleotidul activ 2-clorodeoxiadenozin-5'-trifosfat (CdATP), prin acțiunea deoxicitidin-kinazei (dCK). Acumularea CdATP se observă cu precădere în celulele cu un nivel înalt de activitate a dCK și un nivel scăzut de activitate a deoxinucleotidazei, în special în limfocite și în alte celule hematopoietice. Gradul de citotoxicitate al cladribinei este dependent de doză. Țesuturile non-hematologice par să nu fie afectate, ceea ce explică incidența scăzută a toxicității non-hematopoietice a cladribinei.

Spre deosebire de alți analogi de nucleozide, cladribina este toxică atât pe celulele cu proliferare rapidă cât și pe cele aflate în fază de latență. Nu a fost observat nici un efect citotoxic al cladribinei asupra liniilor celulare din tumorile solide. Mecanismul de acțiune al cladribinei este asimilat încorporării CdATP în lanțurile de ADN: sinteza de ADN nou în celulele care se divid este blocată, iar mecanismul de reparare al ADN-ului este inhibat, ceea ce conduce la o acumulare de fragmente de ADN și o scădere a concentrației de NAD (nicotinamid-adenin dinucleotid) și ATP, chiar și în celulele aflate în fază de latență. În plus, CdATP inhibă ribonucleotid-reductaza, enzima responsabilă de conversia ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide. Moartea celulară survine prin depleția celulei de rezervele energetice și apoptoză.

Eficacitate clinică

În studiul clinic în care s-a administrat cladribinei pe cale subcutanată, au fost tratați 63 pacienți cu leucemie cu celule păroase (33 de pacienți nou diagnosticați și 30 de pacienți cu recăderi sau cu progresia bolii). Rata globală de răspuns a fost de 97% cu remisie pe termen lung, 73% din pacienți rămânând în remisie completă după perioada de urmărire de 4 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cladribina prezintă o biodisponibilitate completă după administrarea parenterală; valoarea medie a ariei de

sub curba concentrației plasmatice funcție de timp (ASC) este comparabilă în cazul administrării prin perfuzie intravenoasă continuă sau intermitentă, cu durata de 2 ore, și prin injecție subcutanată.

Distribuție

După administrarea *in bolus* prin injecție subcutanată a unei doze de cladribină de 0,14 mg/kg, valoarea C_{max} , de 91 ng/ml este atinsă, în medie, după numai 20 de minute. Într-un alt studiu, utilizând o doză de 0,10 mg/kg și zi, valoarea maximă a concentrației plasmatice, C_{max} , după administrarea prin perfuzie intravenoasă continuă, a fost de 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 ore) comparativ cu 51 ng/ml după injecția subcutanată *in bolus* (t_{max} : 25 minute).

Concentrația intracelulară a cladribinei depășește concentrația plasmatică a acesteia de 128 până la 375 de ori.

Volumul mediu de distribuție al cladribinei este de 9,2 l/kg. Legarea cladribinei de proteinele plasmatice este, în medie, de 25%, cu o largă variație inter-individuală (5-50%).

Metabolizare

Promedicamentul cladribină este metabolizat intracelular, în principal de către deoxicitidin-kinază la 2-clorodeoxiadenozin-5'-monofosfat, care este apoi fosforilat la difosfat de către nucleozid-monofosfat-kinază și la metabolitul activ 2-clorodeoxiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) de către nucleozid-difosfat kinază.

Eliminare

Studiile de farmacocinetică efectuate la om au arătat că evoluția curbei concentrației plasmatice a cladribinei se supune unui model cu 2 sau 3 compartimente, cu valori medii ale timpilor de înjumătățire α - și β - de 35 de minute și, respectiv, 6,7 ore. Scăderea biexponențială a concentrației serice a cladribinei după administrarea *in bolus* prin injecție subcutanată este comparabilă cu parametrii de eliminare după o perfuzie intravenoasă de 2 ore, cu un timp de înjumătățire inițial și terminal de aproximativ 2 ore și, respectiv, 11 ore. Timpul de remanență intracelulară al nucleotidelor de cladribină, în condiții *in vivo*, este în mod clar mai lung decât timpul de remanență în plasmă. În celulele leucemice au fost măsurate valori ale timpului de înjumătățire, inițial, de 15 ore, apoi de maimult de 30 de ore.

Cladribina se elimină în principal prin rinichi. Excreția renală a cladribinei în stare nemetabolizată intervine în decurs de 24 de ore și este responsabilă pentru 15% și 18% din doza administrată prin perfuzie intravenoasă de 2 ore și, respectiv, injecție subcutanată. Nu se cunoaște modul de eliminare al cantității rămase. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic este de 794 ml/min după perfuzia intravenoasă și de 814 ml/min după administrarea *in bolus* prin injecție subcutanată la o doză de 0,10 mg/kg și zi.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu sunt disponibile studii privind utilizarea cladribinei la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică (vezi și pct. 4.2 și pct. 4.4). Experiența clinică este foarte limitată, iar siguranța administrării cladribinei la acești pacienți nu a fost complet stabilită. LEUJECT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la copii și adolescenți

Utilizarea cladribinei la copii nu a fost investigată (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Experiența referitoare la pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani este limitată. Tratamentul pacienților vârstnici trebuie să se facă pe baza unei evaluări individuale și a unei monitorizări atente a elementelor figurate sanguine, precum și a funcțiilor hepatică și renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Cladribina prezintă o toxicitate moderat-acute la șoareci, cu DL50 de 150 mg/kg prin administrare

intraperitoneală.

În cadrul studiilor cu administrare continuă de 7 până la 14 zile, prin perfuzie intravenoasă, la maimuțele cynomolgus, organele țintă au fost sistemul imunitar ($\geq 0,3$ mg/kg și zi), măduva spinării, membranele mucoase, sistemul nervos și testiculele ($\geq 0,6$ mg/kg și zi) și rinichii (≥ 1 mg/kg și zi). Cu excepția unei evoluții fatale, studiile au arătat că majoritatea acestor efecte sunt reversibile, în mod lent, după încetarea expunerii.

Cladribina este teratogenă la șoareci (la doze de 1,5-3,0 mg/kg și zi, administrat în zilele 6-15 de gestație). Efectele asupra osificării sternale au fost observate la doze de 1,5 și 3,0 mg/kg și zi.

Creșterea ratei resorbțiilor, reducerea dimensiunilor nou-născuților, reducerea greutateii fetale și creșterea incidenței malformațiilor fetale la nivelul capului, trunchiului și membrelor au fost observate la doza de 3,0 mg/kg și zi. La iepuri, cladribina este teratogenă la doze de 3,0 mg/kg și zi (administrat în zilele 7-19 de gestație). La această doză au fost observate anomalii severe ale membrelor precum și o scădere semnificativă a mediei greutateii fetale. Reducerea osificării a fost observată la doza de 1,0 mg/kg și zi.

Carcinogenă/mutagenă

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale, pentru evaluarea potențialului carcinogen al cladribinei. Pe baza datelor disponibile nu poate fi făcută nici o evaluare cu privire la riscul carcinogen al cladribinei la om.

Cladribina este un medicament citotoxic, fiind totodată mutagenă pentru celulele mamifere de cultură. Cladribina este încorporată în lanțurile ADN și inhibă procesele de sinteză și reparație a ADN. Expunerea la cladribină induce fragmentarea ADN și moartea celulară pentru diferite celule și linii celulare, normale și leucemice, la concentrații de 5 nM până la 20 μ M.

Fertilitatea

Efectele cladribinei asupra fertilității nu au fost studiate la animale. Cu toate acestea, un studiu de toxicitate efectuat pe maimuțele cynomolgus a arătat că cladribina inhibă maturarea celulelor cu rată mare a generării, inclusiv celulele testiculare. Efectul asupra fertilității umane nu este cunoscut.

Agenții antineoplazici, precum cladribina, care interferează cu sinteza de ADN, ARN și proteine, ar putea avea efecte adverse asupra gametogenezei la om (vezi pct. 4.4 și 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

LEUJECT nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care deschiderea flaconului se face în condiții care elimină riscul de contaminare microbiologică. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt de responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc (brombutilic) și capac cu capsă din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 1 flacon x 5 ml și 5 flacoane x 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor antineoplazice. Medicamentele citotoxice trebuie manipulate cu precauție. Femeile gravide trebuie să evite contactul.

În cazul manipulării și administrării LEUJECT, se recomandă utilizarea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție de unică folosință. Dacă LEUJECT intră în contact cu pielea sau cu membranele mucoase, clățiți imediat zona cu apă din abundență.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conținut de particule sau oricărei modificări de culoare.

Flacoanele sunt numai de unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Oerestads Boulevard 108 5 Tv, Copenhagen S, Hovedstaden, 2300
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15837/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025