

BULA (CCDS 1211)**Leustatin[®]**

solução injetável

cladribina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável: frasco-ampola contendo 10 mL (1 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola ou frasco-ampola contendo 8 mL (1 mg/mL) em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO ADULTO.**USO INTRAVENOSO.****Composição:**

Cada mL de solução injetável estéril contém:

cladribina 1 mg

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

*utilizados eventualmente para ajuste de pH

Cuidados de armazenamento:

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Se ocorrer congelamento, deixar descongelar naturalmente à temperatura ambiente, NÃO AQUECER. A SOLUÇÃO NÃO DEVE SER SUBMETIDA A MICROONDAS. **Leustatin[®]** (cladribina) injetável permanece estável após o primeiro descongelamento, porém não deve ser recongelado. Quando diluído, **Leustatin[®]** (cladribina) injetável deverá ser administrado imediatamente ou armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) no máximo por 8 horas. Uma vez aberto, o frasco-ampola de **Leustatin[®]** (cladribina) e retirada a dose diária, não é recomendada a utilização do restante devido ao risco de contaminação.

Prazo de validade:

Verifique na embalagem externa se o medicamento obedece ao prazo de validade. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Descrição

Leustatin[®] (cladribina) é um agente antineoplásico sintético para infusão intravenosa contínua. É uma solução estéril, transparente, isotônica e sem conservantes. **Leustatin**[®] (cladribina), um análogo de bases púricas, é disponível em frascos-ampola de uso único contendo 10 mg ou 8 mg de cladribina (1 mg/mL). Cada mililitro de **Leustatin**[®] (cladribina) contém 1 mg de ingrediente ativo e 9 mg (0,15 mEq) de cloreto de sódio como diluente. A solução tem pH entre 5,5 a 8,0.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

Leustatin[®] (cladribina), 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). Sendo que o 2-CdAMP é resistente a desaminação pela adenosina desaminase e há pouca desoxinucleotidases em linfócitos e monócitos, o 2-CdAMP acumula no interior da célula e é subsequentemente convertida 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 de DNA fita-simples. Quebras no final do DNA ativo nas polienzimas (ADP-ribose) polimerases 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[®] (cladribina) pode ser distinguido de outros agentes quimioterápicos que afetam o metabolismo purínico, sendo citotóxico para ambos, linfócitos e monócitos que se dividem ativamente e os inativos, inibindo ambos, a síntese e a reparação do DNA. Este é um importante aspecto do mecanismo da droga, permitindo a morte das células “pilosas”, que estão frequentemente em fase de quiescência.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

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 5,7ng/mL com depuração sistêmica de aproximadamente 663,5mL/h/kg, quando **Leustatin**[®] (cladribina) 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 cladribina 35-8,1 mg/m²/dia durante 5 dias. O efeito prejudicial renal e hepático da eliminação da cladribina não foi investigado em humanos.

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

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

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.

CONTRAINDICAÇÕES

Leustatin[®] (cladribina) injetável é contraindicado em todos os pacientes que são hipersensíveis a esta droga ou aos seus componentes.

ADVERTÊNCIAS

Leustatin[®] (cladribina) deverá ser administrado sob supervisão de médico especializado em terapia antineoplásica. É prevista uma depressão da medula óssea, sendo reversível e aparentemente dose-dependente.

Toxicidade neurológica grave (incluindo paraparesia e quadriparesia irreversíveis) foi relatada em pacientes que receberam altas doses de **Leustatin**[®] (cladribina) (4 a 9 vezes da dose recomendada para a Leucemia de Células Pilosas) através de infusão contínua. Embora pareça existir uma reação entre a toxicidade neurológica e a dose, têm sido

observados quadros de toxicidade neurológica com a dose recomendada. Deve-se considerar a interrupção ou descontinuação do tratamento quando ocorre neurotoxicidade. Insuficiência renal aguda tem sido observada com altas doses de **Leustatin**[®] (cladribina) (4 a 9 vezes a recomendada para a Leucemia de Células Pilosas), associadas com a ciclofosfamida e irradiação corpórea total.

A supressão considerável da função da medula óssea, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia, tem sido comumente observada em pacientes tratados com altas doses de **Leustatin**[®] (cladribina). Em geral, ela é reversível e, aparentemente, dependente da dose. No início do tratamento, muitos pacientes, nos estudos clínicos, tiveram alterações em padrões hematológicos como uma manifestação da Leucemia de Células Pilosas. Durante as duas primeiras 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 respectivamente no 15^o dia, 5^a semana e 8^a semana de tratamento. O efeito mielossupressor de **Leustatin**[®] (cladribina) 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**[®] (cladribina) injetável é recomendada .

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

PRECAUÇÕES

Leustatin[®] (cladribina) é um agente antineoplásico com potencial para desenvolver efeitos adversos tóxicos. Deve ser administrado somente sob a supervisão de um médico experiente no uso de agentes quimioterápicos antineoplásicos. Pacientes sob tratamento deverão ser observados de perto quanto aos sinais de toxicidade hematológica e não hematológica. Exames hematológicos periféricos periódicos, particularmente durante as primeiras 4 a 8 semanas após o tratamento são recomendados para detectar o desenvolvimento de anemia, neutropenia e trombocitopenia ou situações precoces que podem causar sequelas (exemplo: infecção ou sangramento). Assim como com outro agente quimioterápico potente, é recomendada monitoração da função renal e hepática, principalmente em pacientes com disfunção destes órgãos.

Nos estudos efetuados, a febre foi um efeito adverso frequentemente observado durante o primeiro mês de tratamento. Uma vez que a maioria dos pacientes que apresentou febre

também apresentou neutropenia, os pacientes deverão ser monitorados durante o primeiro mês de tratamento e antibioticoterapia empírica deve ser iniciada quando ocorrer indicação clínica. Devido ao conhecido efeito mielossupressor do **Leustatin**[®] (cladribina), os médicos devem ser cautelosos na avaliação dos riscos e benefícios na administração desta droga a pacientes com infecção ativa. Como a febre pode ser acompanhada por aumento da perda de fluidos, os pacientes devem ser mantidos bem hidratados.

Não está claramente estabelecido que o rim é o órgão de excreção para o **Leustatin**[®] (cladribina). Não existem dados suficientes para estipular uma dose para pacientes com insuficiência renal ou hepática. Foi descrito o aparecimento de insuficiência renal aguda em alguns pacientes recebendo altas doses de **Leustatin**[®] (cladribina). Deve-se ter cuidado ao administrar **Leustatin**[®] (cladribina) a pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática ou suspeita. 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.

Gravidez

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/m², uma dose aproximadamente equivalente à dose de 3,6 mg/m² em humanos) em camundongos prenhes. Ocorreu aumento das reabsorções, redução do tamanho da ninhada e aumentaram as má-formações quando os camundongos receberam 3 mg/kg/dia (9 mg/m²). Morte fetal e má-formação foram observadas em coelhas que receberam 3 mg/kg/dia (33 mg/m²). Nenhum efeito sobre o feto foi observado com a dose de 0,5 mg/kg/dia (1,5 mg/m²) nos camundongos, e com 1 mg/kg/dia (11 mg/m²) nas coelhas.

Leustatin[®] (cladribina) 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**[®] (cladribina) 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. Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas.

Lactação

Não se conhece se esta droga é excretada pelo leite humano.

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

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.

Como esperado para compostos desta classe, a ação de cladribina tem mostrado produzir danos na estrutura do DNA. Em cultura de células de mamíferos, a cladribina mostrou causar um desbalanço no equilíbrio do metabolismo dos desoxirribonucleotídeos trifosfato. Este desbalanço resulta em inibição da síntese e reparação do DNA, com subsequente morte celular. A inibição da incorporação de timidina pelo linfócito humano foi de 90%, na concentração de 0,3 µM. A cladribina também foi incorporada ao DNA destas células. A cladribina induz 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 anômalo 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.

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 estão bem estabelecidas.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Cuidados devem ser tomados se **Leustatin**[®] (cladribina) for administrado em sequência ou em conjunto com outras drogas que conhecidamente causam mielossupressão. Após a administração de **Leustatin**[®] (cladribina), devem ser tomados cuidados antes da administração de outras terapias imunossupressoras ou mielossupressoras.

Devido ao grande risco de infecções nos casos de imunossupressão com quimioterapia, incluindo **Leustatin**[®], não é recomendado administrar vacinas vivas atenuadas para pacientes tratados com **Leustatin**[®].

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com Leustatin[®] nos estudos clínicos de Leucemia de Células Pilosas	
Classe de sistema/órgão	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 (alta e baixa);

*** Erupção cutânea inclui eritema, erupção e erupção cutânea (macular, máculo-papular, papular, pruriginosa, pustular e eritematosa);

**** Dor inclui dor, dor nas costas, dor torácica, dor de artrites, dor nos ossos e 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 em um estudo (K90-091). No primeiro mês de tratamento foi observada neutropenia grave em 70% dos pacientes, febre em 72% e infecção em 31%. A maioria dos eventos adversos não hematológicos foi de gravidade branda a moderada.

A mielossupressão foi frequente durante o primeiro mês após o início do tratamento com **Leustatin**[®]. Neutropenia (número absoluto de neutrófilos $< 500 \times 10^6/L$) 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 $< 20 \times 10^9/L$) 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.

Febre foi frequentemente observada durante o primeiro mês de estudo.

Durante o primeiro mês, 12% dos pacientes apresentaram febre alta (maior ou igual a 40°C). Em 7% de todos os pacientes a infecção foi grave, incluindo fatal, (septicemia, pneumonia) e no restante foi de intensidade leve ou moderada. Durante o segundo mês, a taxa total de infecção foi de 8% com intensidade leve ou moderada, não considerando infecções sistêmicas graves. Após o terceiro mês, a incidência mensal de infecção foi menor ou igual aos meses que imediatamente antecederam o tratamento com **Leustatin**[®] (cladribina).

Infecção foi documentada em 11 dos 124 dos pacientes com episódios febris. Dos 124 pacientes estudados, 11 já apresentavam infecção no mês que precedeu o tratamento. No mês após o início do tratamento 31% dos pacientes febris tinham episódios de infecção: 13,7% foram de etiologia bacteriana, 6,5% viral e 6,5% fúngica. Setenta por cento (70%) desses pacientes foram tratados empiricamente com antibiótico.

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 análise dos linfócitos indica que o tratamento com cladribina está associado a uma depressão prolongada da contagem de CD4 e supressão temporária da contagem de CD8. Em 78 dos 124 pacientes envolvidos no estudo antes do tratamento a média foi 766/ μ L. A menor mediana de contagem de CD4, ocorre de 4 a 6 meses de tratamento foi de 272/ μ L. Quinze (15) meses após o tratamento, a mediana de CD4 ficou abaixo de 500/ μ L. A

contagem de CD8 inicialmente diminuiu, porém o aumento da contagem foi observado após 9 meses. O significado clínico desta linfopenia CD4 prolongada ainda 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.

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.

A maior parte dos episódios de náuseas foi leve, não acompanhado de vômitos, e que não necessitou tratamento com antieméticos. Naqueles que utilizaram antieméticos, a náusea foi facilmente controlada com clorpromazina.

As reações adversas com incidência maior que 20% dos pacientes são: febre, fadiga, náusea, cefaleia e erupção cutânea.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas adicionais foram relatadas desde que a droga 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:

- Infecções e infestações: choque séptico (comum). Infecções oportunistas (incomum) ocorreram na fase aguda do tratamento.
- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: supressão da medula óssea com pancitopenia prolongada (incomum), incluindo alguns casos de anemia aplástica (incomum) e anemia hemolítica (incluindo anemia hemolítica autoimune) (comum), que foi relatada em pacientes com tumores linfoides, 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 durante o tratamento prolongado com cladribina.
- Distúrbios oculares: conjuntivite (comum).

- Distúrbios 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).

Testes Laboratoriais

Durante o tratamento, o perfil hematológico do paciente deverá ser regularmente monitorado para determinar o grau de supressão hematopoiética. Nos estudos clínicos, seguindo um declínio reversível na contagem de todas as células, a contagem média de plaquetas alcança $100 \times 10^9/L$ no 15º dia, a contagem média do número absoluto de neutrófilos atinge $1.500 \times 10^6/L$ na 5ª semana e a hemoglobina alcança uma média de 12 g/dL na 8ª semana. Após a normalização da contagem de leucócitos periféricos, um aspirado de medula óssea e a biópsia podem ser realizados para confirmar a resposta ao tratamento com **Leustatin**® (cladribina). Episódios febris devem ser investigados através de estudos radiológicos e laboratoriais apropriados. Avaliação periódica da função renal e hepática deve ser realizada quando ocorrer indicação clínica.

POSOLOGIA

A dose de **Leustatin**® (cladribina) recomendada para o tratamento de Leucemia de Células Pilosas ativa é um único ciclo dado por infusão intravenosa contínua por 7 dias consecutivos, na dose de 0,09 mg/kg/dia ($3,5 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$). Não se aconselha desvios desta dose. O médico deve considerar a interrupção ou a descontinuação da droga se ocorrer neurotoxicidade ou toxicidade renal. Se o paciente não responde à conduta inicial com **Leustatin**® (cladribina) no 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**® (cladribina).

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

Preparo e Administração da Solução Intravenosa

Leustatin[®] (cladribina) injetável DEVE SER DILUÍDO COM DILUENTE PRÓPRIO ANTES DE SER ADMINISTRADO. Uma vez que **Leustatin[®]** (cladribina) não contém qualquer substância antibacteriana ou bacteriostática, técnica asséptica e precauções ambientais apropriadas devem ser observadas na preparação de **Leustatin[®]** (cladribina). O conteúdo do frasco-ampola deve ser utilizado apenas uma vez.

Caso **Leustatin[®]** (cladribina) 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 gelo para reduzir o edema.

Para preparar uma dose 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) de **Leustatin[®]** (cladribina) na bolsa de infusão contendo 500 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, através de um filtro esterilizante. Infundir continuamente durante 24 horas, repetindo diariamente por 7 dias consecutivos. Durante as 24 horas de administração da solução de **Leustatin[®]** (cladribina), sob iluminação fluorescente normal, esta conserva todas suas propriedades químicas e físicas.

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[®]** (cladribina) é química e fisicamente estável por pelo menos 24 horas à temperatura ambiente sob luz fluorescente normal e equipo de infusão de PVC.

--	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)

A solução contendo Leustatin[®] (cladribina) não deve ser misturada com outras drogas intravenosas ou aditivos ou mesmo utilizar uma via comum de infusão intravenosa. Se a mesma via intravenosa for utilizada para infusão de vários fármacos diferentes, a via deve ser lavada com um diluente compatível antes e após a infusão de Leustatin[®] (cladribina).

Para preparar uma infusão em 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**[®] (cladribina) e o diluente devem ser passados através de um filtro de seringa hidrofílica estéril de 0,22 μ conforme cada solução for sendo introduzida no reservatório de infusão. Adicionar primeiro a dose calculada de **Leustatin**[®] (cladribina) (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, desconectar e descartar o filtro. Aspirar assepticamente as bolhas de ar do reservatório conforme necessário, através de uma seringa e um segundo filtro estéril. Descartar a seringa e o filtro utilizados neste procedimento. A infusão é mantida 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 protetora reduzida devido à maior diluição do conservante álcool benzílico. As misturas para infusões por 7 dias têm demonstrado estabilidade química e física aceitáveis por pelo menos 7 dias no “Simms Deltec MEDICATION CASSETES”[®].

Cuidados devem ser tomados para manter a esterilidade da solução preparada, que deverá ser utilizada uma única vez, imediatamente após a diluição ou ficar armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) no máximo por 8 horas antes do início da infusão. Após a infusão de **Leustatin**[®] (cladribina) o equipo e o frasco de infusão deverão ser desprezados.

Produtos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados antes do uso.

Precipitações podem ocorrer durante a exposição de **Leustatin**[®] (cladribina) a baixas temperaturas. A ressolubilização pode ser feita deixando a solução à temperatura ambiente e agitando vigorosamente. **A SOLUÇÃO NÃO DEVE SER AQUECIDA E NÃO DEVE SER SUBMETIDA A MICROONDAS.**

Manipulação e Dispensação

O risco potencial de manipulação de agentes citotóxicos está bem estabelecido e precauções apropriadas devem ser tomadas no preparo e administração do **Leustatin**[®] (cladribina). O uso de luvas descartáveis e aventais para proteção são recomendados. Se **Leustatin**[®] (cladribina) entrar em contato com a pele ou mucosas, lavar o local imediatamente com grande quantidade de água.

SUPERDOSE

Em estudo de Fase 1 com 31 pacientes, **Leustatin**[®] (cladribina) 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 corpórea total, como no preparo do paciente para transplante de medula óssea. Foram relatados nefrotoxicidade aguda, neurotoxicidade de início retardado, supressão da medula espinhal 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 início de toxicidade neurológica retardado. Na sua maioria, isto se caracterizou por debilidade motora irreversível progressiva das extremidades superiores e/ou inferiores (paraparesia/quadríparesia), notada em 35 a 84 dias após o início do tratamento com altas doses.

Polineuropatia axonal periférica foi observada em um estudo de variação da dose, com níveis de dose elevados (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**[®] (cladribina), observação cuidadosa e medidas de suporte apropriadas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

DIZERES LEGAIS

Reg. MS – 1.1236.3341

Farm. Resp: Marcos R. Pereira – CRF/SP n° 12.304

Lote, Data de fabricação e Validade: Vide Cartucho

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Centocor Ortho Biotech Products L.P.

Raritan, Nova Jérsei - EUA.

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.

®Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br