

Informe Público de Evaluación

LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE

Principio Activo

CLADRIBINA

Titular de la autorización de comercialización

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS BV.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

20/01/2026

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA SUBCUTÁNEA

Condiciones de dispensación

USO HOSPITALARIO

1. Introducción

Se solicita por procedimiento Nacional la autorización y registro del medicamento LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE, de acuerdo con el artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE. LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE (CLADRIBINA) es una extensión de línea de LEUSTATIN 1 mg/ml solución para perfusión.

La calidad, seguridad y eficacia de LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE se solicita como extensión de línea y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE son adecuadas:

- Leustatin está indicado en el tratamiento de la tricoleucemia activa.
- Leustatin está también indicado en el tratamiento de pacientes afectados de leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC) que no hayan respondido o cuya enfermedad haya progresado durante o después de un tratamiento con un régimen estándar que contenga al menos un agente alquilante.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE, se presenta como SOLUCIÓN INYECTABLE y contiene 2 mg/ml de CLADRIBINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 0,14 mg/kg de peso corporal.

El medicamento se acondiciona en vial de vidrio de tipo I, con tapón de goma (bromobutilo) protegido por una cápsula de cierre de aluminio.

2.1. Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

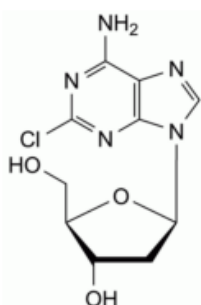
Nomenclatura

INN: CLADRIBINA

Número CAS: 4291-63-8

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 285.7 g/mol

Fórmula molecular: $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$

Propiedades generales

Polvo cristalino blanco o casi blanco. Ligeramente soluble en agua, soluble en dimetilsulfóxido, ligeramente soluble en metanol, prácticamente insoluble en acetonitrilo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen el ensayo adicional pertinente.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2. MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Dosis: 2 mg/ml

Aspecto: Solución transparente e incolora.

Composición cualitativa:

CLADRIBINA

ACIDO CLORHIDRICO

AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

CLORURO DE SODIO

HIDROXIDO DE SODIO

Envase: vial de vidrio de tipo I, con tapón de goma (bromobutilo) protegido por una cápsula de cierre de aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

El método de esterilización propuesto se justifica apropiadamente.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

Ningún excipiente es de origen animal.

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en vial de vidrio de tipo I, con tapón de goma (bromobutilo) protegido por una cápsula de cierre de aluminio.

La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 4 años.

Condiciones de almacenamiento: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

3. Datos no Clínicos

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la cladribina son conocidas. Como cladribina es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.1. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Dado que Leustatin 2 mg/ml solución inyectable es un producto que tendería a sustituir a medicamentos disponibles en el mercado, no provocaría un aumento de la exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se consideran necesarios estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

La cladribina es un análogo nucleosídico de la purina que actúa como un antimetabolito. La sustitución única de un átomo de hidrógeno por cloro en la posición 2 distingue la cladribina de su homólogo natural, la 2'-desoxiadenosina, y hace que la molécula sea resistente a la desaminación por adenosina desaminasa.

La cladribina es un profármaco rápidamente absorbido por las células después de su administración parenteral, y se fosforila intracelularmente en el nucleótido activo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) por la desoxicitidina cinasa (dCK). Se observa una acumulación del CdATP activo sobre todo en células con una elevada actividad dCK y baja desoxinucleotidasa, en particular en los linfocitos y otras células hematopoyéticas. La citotoxicidad de la cladribina depende de la dosis. Los tejidos no hematológicos no parecen verse afectados, lo que explica la baja incidencia de toxicidad no hematológica de cladribina.

A diferencia de otros análogos nucleosídicos, la cladribina es tóxica para las células de proliferación rápida y para las células en reposo. No pudo observarse ningún efecto citotóxico de la cladribina en líneas celulares de tumores sólidos. El mecanismo de acción de la cladribina se atribuye a la incorporación de CdATP en las hebras de ADN: la síntesis de nuevo ADN en las células en división es bloqueada, y el mecanismo de reparación del ADN se inhibe. Esto provoca una acumulación de hebras rotas de ADN y una disminución de las concentraciones de NAD (nicotinamida adenina dinucleótida) y de ATP, incluso en las células en reposo. Además, el CdATP inhibe la ribonucleótido reductasa, la enzima responsable de la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. Se produce muerte celular por agotamiento de energía y por apoptosis.

4.2. Estudios clínicos

El clinical overview de Leustatin 2 mg/ml solución inyectable indica que no se han generado nuevos datos clínicos sobre este producto, ya que la evidencia científica encontrada en los estudios clínicos realizados para apoyar la autorización de Leustatin 1 mg/ml solución para perfusión (nº de registro AEMPS 61.380) y los estudios publicados presentados como referencias bibliográficas describen adecuadamente los resultados y son suficientes para discutir todos los aspectos farmacológicos, farmacocinéticos y clínicos.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de la cladribina a una dosis de 0,14 mg/kg por vía subcutánea para el tratamiento de la tricoleucemia y de 0,10 mg/kg por vía subcutánea para el tratamiento de segunda línea de la LLC están bien justificadas y pueden basarse en la bibliografía de apoyo.

Los estudios de eficacia realizados para el producto ya autorizado Leustatin 1 mg/ml solución para perfusión se facilitan en el módulo 5 del dossier, así como una revisión y metaanálisis.

El perfil de seguridad de la cladribina se considera aceptable y manejable con una intervención médica con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Cladribina es un potente agente antineoplásico con un potencial para causar efectos secundarios. Con mucha frecuencia se observó mielosupresión, especialmente neutropenia grave, trombocitopenia grave y anemia grave, así como inmunosupresión/linfopenia grave, infecciones y fiebre.

Los ensayos clínicos demostraron que la cladribina en inyección subcutánea en bolo a una dosis diaria de 0,14 mg/kg durante 5 días consecutivos para el tratamiento de la tricoleucemia y de 0,10 mg/kg/día durante 5 días consecutivos a intervalos mensuales administrada mediante inyección subcutánea en bolo para el tratamiento de la LLC es bien tolerada por la mayoría de los pacientes.

También se notificaron algunos problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, así como fatiga, dolor de cabeza y disminución del apetito.

En algunos casos, también se observaron muertes debidas a la progresión de la tricoleucemia, la LLC, infecciones y neoplasias malignas secundarias.

En general, en los ensayos clínicos se observaron efectos adversos con el uso de cladribina. Sin embargo, la cladribina se considera un tratamiento relativamente seguro tanto para la tricoleucemia como para la LLC.

Leustatin 2 mg/ml solución para inyección tiene las siguientes contraindicaciones descritas en ficha técnica:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh > 6) (ver también sección 4.4).
- Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

4.4. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

El Solicitante se compromete a presentar el test de legibilidad a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios durante la fase de evaluación del medicamento.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE, son adecuadas. No hay objeciones para la aprobación de LEUSTATIN 2 MG/ML SOLUCION INYECTABLE desde el punto de vista no-clínico y clínico.

La información del producto es aceptable. El beneficio/riesgo es considerado positivo y, por tanto, se recomienda su autorización.