

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DENOMINAZIONE MEDICINALE**

LEUSTATIN

(cladribina, 2 mg/ml soluzione iniettabile)

**Titolare AIC**

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS BV

**Numero di AIC: 029005**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per LEUSTATIN, 2mgml soluzione iniettabile. In esso viene spiegato come LEUSTATIN è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare LEUSTATIN.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di LEUSTATIN i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) COS’È LEUSTATIN E A COSA SERVE?**

LEUSTATIN è un medicinale contenente il principio attivo cladribina.

Oggetto di questa valutazione Relazione Pubblica di Valutazione è la presentazione da 2mg/ml soluzione iniettabile.

LEUSTATIN si usa per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO LEUSTATIN?**

LEUSTATIN è per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate.

LEUSTATIN deve essere sempre utilizzato secondo le indicazioni del medico.

Il medico calcolerà la dose in base al peso corporeo e spiegherà in dettaglio il programma di trattamento

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età

LEUSTATIN deve essere iniettato sotto la pelle (iniezione sottocutanea), all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

**3) COME FUNZIONA LEUSTATIN?**

LEUSTATIN, il cui codice ATC è L01BB04 contiene il principio attivo cladribina che appartiene alla classe farmaco-terapeutica degli antimetaboliti, analoghi della purina e attraversa passivamente la membrana cellulare. All’interno delle cellule la cladribina è fosforilata dalla desossicitidinchinasi a 2-cloro-2’-desossi--D-adenosinmonofosfato (2-CdAMP). Una volta formatosi, il 2-CdAMP si accumula all’interno delle cellule e viene successivamente convertito nel metabolita attivo 2-CdATP. E' stato ipotizzato che le cellule con elevata attività in desossicitidinchinasi e bassa attività in desossinucleotidasi siano colpite selettivamente dalla cladribina a causa dei desossinucleotidi tossici che si accumulano all'interno delle cellule. Le cellule che contengono concentrazioni elevate di desossinucleotidi sono incapaci di riparare correttamente la rottura dei filamenti di DNA. Le terminazioni interrotte di DNA attivano l’enzima ADP-ribosio polimerasi con conseguente impoverimento in NAD e ATP e distruzione del metabolismo cellulare. Ci sono prove, inoltre, della incorporazione del 2-CdATP nelle cellule in divisione, con conseguente impedimento della sintesi del DNA.

LEUSTATIN si differenzia dagli altri agenti chemioterapici che agiscono a livello del metabolismo purinico in quanto esso è in grado di colpire linfociti e monociti sia in fase di divisione che quiescenti, inibendo sia la sintesi che la riparazione del DNA.

**4) COME È STATO STUDIATO LEUSTATIN?**

Dal momento che la domanda è stata presentata come line extension del medicinale autorizzato LEUSTATIN 10 mg/10 ml soluzione per infusione la società ha fatto riferimento alla documentazione clinica già approvata per il suddetto medicinale.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI LEUSTATIN?**

I dati presentati a supporto dell’autorizzazione all’immissione in commercio di LEUSTATIN hanno dimostrato che i benefici per l’uso di LEUSTATIN quando assunto per la leucemia a cellule capellutesono superiori ai suoi rischi. Pertanto il rapporto beneficio/rischio è stato considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio di LEUSTATIN. I più comuni effetti indesiderati riscontrati con LEUSTATIN sono aumento della temperatura, affaticamento, nausea, eritema cutaneo, mal di testa e reazioni al sito di somministrazione.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con LEUSTATIN si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ LEUSTATIN È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, , i benefici di LEUSTATIN sono superiori ai rischi individuati. La CSE ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI LEUSTATIN?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a LEUSTATIN.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A LEUSTATIN**

Il 07/10/2025 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di LEUSTATIN.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con LEUSTATIN si può leggere il foglio illustrativo(https://medicinali.aifa.gov.it) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 13/11/2025

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Atnahs Pharma Netherlands B.V. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale LEUSTATIN il 07/10/2025.

LEUSTATIN è per uso esclusivo negli ospedali e nelle strutture ad essi assimilate.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8. 3 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (Dossier completo - principio attivo noto

LEUSTATIN è un medicinale contenente il principio attivo noto cladribina autorizzato in Italia da più di 8 anni.

LEUSTATIN, il cui codice ATC è L01BB04 contiene il principio attivo cladribina che appartiene alla classe farmaco-terapeutica degli antimetaboliti, analoghi della purina.

La resistenza cellulare e la sensibilità di LEUSTATIN nei confronti di alcune popolazioni di linfociti e monociti, normali e maligne, sono basate sull'attività relativa della desossicitidinchinasi e della desossinucleotidasi. La cladribina attraversa passivamente la membrana cellulare. Nelle cellule ad elevato rapporto desossicitidinchinasi/desossinucleotidasi, la cladribina è fosforilata dalla desossicitidinchinasi a 2-cloro-2’-desossi--D-adenosinmonofosfato (2-CdAMP). Dato che la 2-CdA è resistente alla deaminazione da parte della adenosindeaminasi e a causa della ridotta presenza di desossinucleotidasi nei linfociti e monociti, il 2-CdAMP si accumula all’interno delle cellule e viene successivamente convertito nel metabolita attivo 2-CdATP.

E' stato ipotizzato che le cellule con elevata attività in desossicitidinchinasi e bassa attività in desossinucleotidasi siano colpite selettivamente dalla cladribina a causa dei desossinucleotidi tossici che si accumulano all'interno delle cellule. Le cellule che contengono concentrazioni elevate di desossinucleotidi sono incapaci di riparare correttamente la rottura dei filamenti di DNA. Le terminazioni interrotte di DNA attivano l’enzima ADP-ribosio polimerasi con conseguente impoverimento in NAD e ATP e distruzione del metabolismo cellulare. Ci sono prove, inoltre, della incorporazione del 2-CdATP nelle cellule in divisione, con conseguente impedimento della sintesi del DNA.

LEUSTATIN si differenzia dagli altri agenti chemioterapici che agiscono a livello del metabolismo purinico in quanto esso è in grado di colpire linfociti e monociti sia in fase di divisione che quiescenti, inibendo sia la sintesi che la riparazione del DNA.

LEUSTATIN è utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC)

Dal momento che la domanda è stata presentata come line extension del medicinale autorizzato LEUSTATIN 10 mg/10 ml soluzione per infusione la società ha fatto riferimento alla documentazione non clinica e clinica già approvata per il suddetto medicinale.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto LEUSTATIN contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

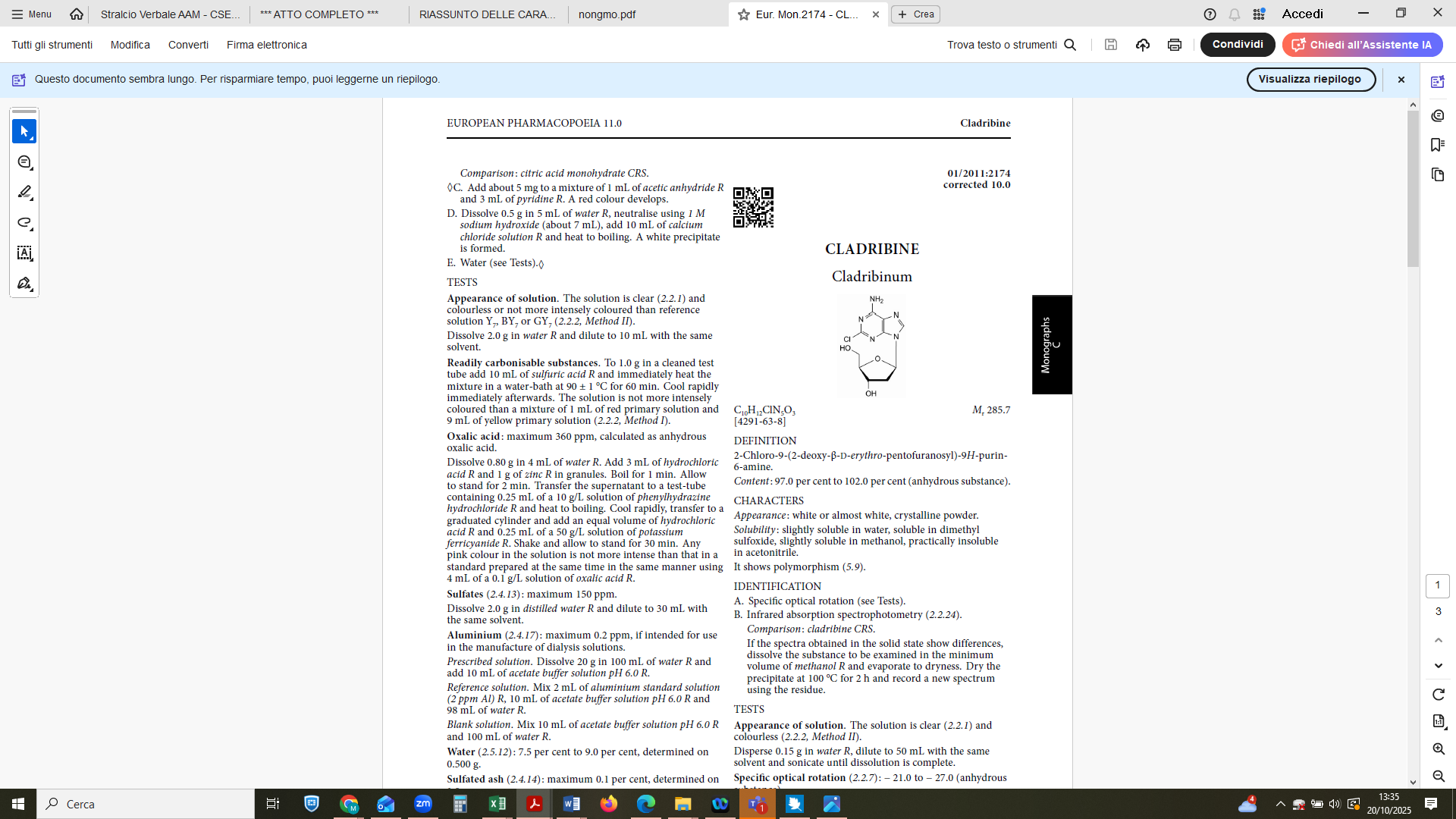
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata documentazione relativa alla valutazione del rischio ambientale da cui si evince che l’immissione in commercio di LEUSTATIN contenente cladribina nella formulazione proposta non comporta rischi per l’ambiente.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO ……………..**

Denominazione chimica: 2-Chloro-9-(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-9H-purin-6-amine…………………….

Struttura:



Formula molecolare: C10H12ClN5O3

Peso molecolare: 285,7 g/mol

CAS: [4291-63-8]

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione, controllo e stabilità sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

LEUSTATIN oggetto dell’ultima autorizzazione è disponibile come soluzione iniettabile, nel dosaggio 2mg/ml soluzione iniettabile.

Gli eccipienti sono: sodio cloruro, idrossido di sodio (per la regolazione del pH), acido cloridrico (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabil

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, dati adeguati per la qualità degli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

LEUSTATIN è confezionato in flaconcini in vetro da 10 ml

Sono state fornite adeguate informazioni relative al confezionamento primario.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni. Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Da un punto di vista microbiologico, a meno che l'apertura non escluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

La qualità di LEUSTATIN è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico LEUSTATIN è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di LEUSTATIN sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una approfondita rassegna di dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici relative al principio attivo contenuto in LEUSTATIN, accompagnata da una adeguata relazione critica, redatta da un esperto qualificato, sull’uso di LEUSTATIN nella forma/dosaggio indicate e per le indicazioni proposte.

L’Applicant ha sottomesso un Environmental Risk Assessment in accordo alla linea guida EMEA/CHMP/SWP/4447/00 “Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use” (EMEA 2006), dimostrando che non sono previsti effetti nocivi per l’ambiente con l’uso del prodotto in domanda alla dose massima raccomandata di 20 mg/giorno.

1. **ASPETTI CLINICI**

LEUSTATIN è utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC).

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>

Dal momento che la domanda è stata presentata come line extension del medicinale autorizzato LEUSTATIN <confezioni/dosaggi autorizzati> la società ha fatto riferimento alla documentazione clinica già approvata per il suddetto medicinale.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di LEUSTATIN.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Infezioni opportunistiche gravi  Neurotossicità  Soppressione del midollo osseo  Sindrome da lisi tumorale  Nefrotossicità  Neoplasie secondarie |
| Rischi importanti potenziali | Malformazioni congenite dovute all’esposizione durante la gravidanza  Leucoencefalopatia multifocale progressiva |
| Informazioni mancanti | Uso nei lattanti allattati da madri esposte  Pazienti con compromissione epatica  Pazienti con compromissione renale  Uso negli anziani  Uso nei bambini |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per LEUSTATIN si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di LEUSTATIN sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di LEUSTATIN è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

Oppure

Il bridging report presentato dalla società è stato ritenuto accettabile essendo stato confrontato con il foglio illustrativo del medicinale di riferimento

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di LEUSTATIN è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di LEUSTATIN è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>