

1. IME ZDRAVILA

Leuject 2 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 2 mg kladribina. Ena viala vsebuje 10 mg kladribina v 5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Leuject je indicirano za zdravljenje dlakavocelične levkemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Leuject naj uvede usposobljeni zdravnik z izkušnjami pri kemoterapiji raka.

Odmerjanje

Priporočni odmerek za zdravljenje dlakavocelične levkemije je enkratni cikel zdravila Leuject, danega s podkožnim bolusnim injiciranjem v dnevnom odmerku 0,14 mg/kg telesne mase 5 zaporednih dni.

Odstopanja od zgoraj navedenega odmerjanja niso priporočljiva.

Starejši bolniki

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene. Starejše bolnike je treba zdraviti po individualni oceni in s skrbnim spremljanjem krvne slike ter delovanja ledvic in jeter. Tveganje zahteva oceno na podlagi posameznega primera (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

Podatkov o uporabi zdravila Leuject pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni. Zdravilo Leuject je pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 mL/min) ali z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter (število točk po Child-Pughu ≥ 6) kontraindiciran (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrično prebivalstvo

Uporaba zdravila Leuject je pri bolnikih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Leuject je na voljo v obliki raztopine za injiciranje, pripravljene za uporabo. Priporočni odmerek je potrebno neposredno odvzeti z injekcijsko brizgo in injicirati v obliki podkožne bolusne injekcije brez redčenja. Zdravilo Leuject je potrebno pred dajanjem vizualno pregledati, če vsebuje delce ali če je raztopina obarvana. Zdravilo Leuject je potrebno pred dajanjem ogrejeti na sobno temperaturo.

Samodajanje bolnika

Zdravilo Leuject si lahko bolnik da sam. Bolniku je treba dati ustrezna navodila in ga izuriti. Podrobna navodila za dajanje so v navodilu za uporabo zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

Bolniki mlajši od 18 let.

Zmerno do hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 mL/min) ali zmerno do hudo okvarjeno delovanje jeter (število točk po Child-Pughu > 6) (glej tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba drugih mielosupresivnih zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kladribin je antineoplastična in imunosupresivna snov, ki lahko povzroči precej toksične neželene učinke, kot so mielo- in imunosupresija, dolgotrajna limfocitopenija in oportunistične okužbe. Bolnike, zdravljene s kladribinom, je treba skrbno spremljati glede znakov hematološke in nehematološke toksičnosti.

Priporoča se posebna previdnost in skrbno vrednotenje tveganj/koristi, če razmišljamo o dajanju kladribina bolnikom s povečanim tveganjem za okužbo, očitno odpovedjo ali infiltracijo kostnega mozga, predhodnimi mielosupresivnimi zdravljenji, in tudi pri bolnikih s sumom na popuščanje delovanja ledvic in jeter ali očitnim popuščanjem delovanja ledvic in jeter. Bolnike z aktivno okužbo je treba pred prejemanjem zdravljenja s kladribinom zdraviti za predhodno okužbo. Čeprav se anti-infektivne profilakse v splošnem ne priporoča, je lahko koristna za bolnike, imunsko kompromitirane pred zdravljenjem s kladribinom, ali za bolnike s predhodno agranulocitozo.

Če se pojavi huda toksičnost, naj zdravnik razmisli o odložitvi ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom, dokler resni zapleti niso razrešeni. V primeru okužb je treba po potrebi uvesti antibiotično zdravljenje.

Priporočamo, da bolniki, ki prejema kladribin, dobivajo obsevane celične krvne sestavine/izdelke, da preprečimo s transfuzijo povezano *graft-versus-host* bolezen (Ta-GVHD-transfusion associated graft-versus-host disease).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri zdravljenju s kladribinom so poročali o primerih PML, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo. O PML so poročali od šest mesecev do več let po zdravljenju s kladribinom. V več primerih so poročali o povezavi z dolgotrajno limfopenijo. Zdravniki naj pri bolnikih z novimi ali poslabšanimi nevrološkimi, kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi razmislijo o diferencialni diagnostiki PML.

Predlagana diagnostika za PML vključuje nevrološko posvetovanje, magnetnoresonančno slikanje možganov in analizo cerebrospinalnega likvorja za DNA virusa JC (JCV) z verižno reakcijo s polimerazo (PCR-polymerase chain reaction) ali biopsijo možganov s preiskavo za JCV. Za JCV negativen izvid PCR ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti alternativne diagnoze, sta upravičena dodatno spremljanje in diagnostika. Bolniki s sumom na PML ne smejo prejemati nadaljnjega zdravljenja s kladribinom.

Sekundarna maligna obolenja

Tako kot drugi nukleozidni analogi je zdravljenje s kladribinom povezano z mielosupresijo ter globoko in dolgotrajno imunosupresijo. Zdravljenje s temi sredstvi je povezano s pojavnostjo sekundarnih malignomov. Pri bolnikih z dlakastocelično levkemijo so verjetne sekundarne malignosti. Njihova pogostnost je zelo različna, v razponu od 2 % do 21 %. Tveganje je najvišje po preteku 2 let od diagnoze z mediano med 40 in 66 meseci. Kumulativne pogostnosti sekundarnih malignomov so 5 %, 10–12 % in 13–14 % po 5, 10 oziroma 15 letih po diagnozi dlakavocelične levkemije. Po kladribinu je pojavnost sekundarnih malignomov v razponu od 0 % do 9,5 % po medianem obdobju opazovanja 2,8 do 8,5 let. Pogostnost sekundarnih malignomov po zdravljenju z zdravilom kladribin je bila 3,4 % pri vseh 232 bolnikih z dlakavocelično levkemijo, zdravljenih v 10-letnem obdobju. Najvišja pojavnost sekundarnih malignomov pri zdravlilu kladribin je bila 6,5 % po medianem sledenju 8,4 let. Torej je treba bolnike, zdravljene s kladribinom, redno spremljati.

Hematološka toksičnost

V prvem mesecu po zdravljenju je zavrtje delovanja kostnega mozga najbolj opazno, morda bodo potrebne celo transfuzije eritrocitov ali trombocitov. Bolnike s simptomi zavrtja delovanja kostnega mozga je treba zdraviti previdno, ker moramo predvideti nadaljnje zavrtje delovanja kostnega mozga. Tveganja in koristi zdravljenja je treba skrbno ovrednotiti pri bolnikih z aktivnimi okužbami ali s sumom na okužbo. Tveganje hude mielotoksičnosti in dolgotrajne imunosupresije je povečano pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga, povezano z boleznijo, ali predhodnim mielosupresivnim zdravljenjem. V takih primerih je potrebno znižanje odmerka in redno spremljanje bolnika. Pancitopenija je običajno reverzibilna, jakost aplazije kostnega mozga pa je odvisna od odmerka. Med zdravljenjem in 6 mesecev po zdravljenju s kladribinom pričakujemo povišano pojavnost oportunističnih okužb. Za odkrivanje možnih neželenih učinkov in posledičnih zapletov (anemija, nevtropenija, trombocitopenija, okužbe, hemoliza ali krvavitve) ter za nadzor hematološkega okrevanja je nujno skrbno in redno spremljanje koncentracij krvnih celic periferne krvi med zdravljenjem s kladribinom in 2 do 4 mesece po njem. Zvišana telesna temperatura neznanega izvora se pogosto pojavlja pri bolnikih, zdravljenih zaradi dlakavocelične levkemije, in se kaže predvsem v prvih 4 tednih zdravljenja. Izvor febrilnih dogodkov je treba raziskati z ustreznimi laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami. Manj kot tretjina febrilnih dogodkov je povezanih z dokumentirano okužbo. V primeru zvišane telesne temperature, povezane z okužbami ali agranulocitozo, je indicirano antibiotično zdravljenje.

Okvara delovanja ledvic in jeter

Podatkov o uporabi kladribina pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni. Klinične izkušnje so zelo omejene in varnost kladribina pri teh bolnikih ni dobro ugotovljena (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z znano ali sumljivo okvaro delovanja ledvic ali jeter je potrebno skrbno zdravljenje. Za vse bolnike, ki se zdravijo s kladribinom, se priporoča občasno ocenjevanje delovanja ledvic in jeter, kot je klinično indicirano.

Starejši bolniki

Starejše bolnike je treba zdraviti po individualni oceni in s skrbnim spremljanjem krvne slike ter delovanja ledvic in jeter. Tveganje zahteva oceno na podlagi posameznega primera (glejte poglavje 4.2).

Preprečevanje sindroma tumorskega razpada

Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom moramo uvesti preventivno zdravljenje z alopurinolom za nadzor serumskih koncentracij sečne kisline, skupaj z zadostno ali povečano hidracijo, 24 ur pred začetkom kemoterapije. Priporočamo dnevni peroralni odmerek 100 mg alopurinola za obdobje 2 tednov. V primeru kopičenja serumске sečne kisline nad normalnim razponom lahko odmerek alopurinola zvišamo na 300 mg/dan.

Plodnost

Moškim, zdravljenim s kladribinom, je treba odsvetovati spočetje otroka vsaj do 3 mesecev po zdravljenju. Priporočeno je, da si poiščejo svetovanje o kriokonservaciji sperme pred zdravljenjem zaradi možnosti neplodnosti kot posledice zdravljenja s kladribinom (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Zdravilo Leuject vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možnega povečanja hematološke toksičnosti in supresije kostnega mozga se kladribin ne sme uporabljati z drugimi mielosupresivnimi farmacevtskimi izdelki. Učinka kladribina na delovanje drugih antineoplastičnih zdravil in vitro (npr. doksorubicin, vinkristin, citarabin, ciklofosfamid) in in vivo niso opazili. Vendar pa je študija in vitro pokazala navzkrižno odpornost med kladribinom in dušikovim ipritom (klormetin); Za citarabin je en avtor opisal navzkrižne reakcije in vivo brez izgube aktivnosti.

Zaradi podobne znotrajcelične presnove se lahko pojavi navzkrižna odpornost z drugimi nukleozidnimi analogi, kot sta fludarabin ali 2'-deoksikoformicin. Zato ne priporočamo sočasnega dajanja nukleozidnih analogov s kladribinom.

Za kortikosteroide so pokazali, da povečajo tveganje za hude okužbe, če jih uporabljamo v kombinaciji s kladribinom in jih ne smemo dajati sočasno s kladribinom.

Ker lahko pričakujemo medsebojna delovanja z zdravili, ki so podvržena znotrajcelični fosforilaciji, kot so protivirusne učinkovine, ali z zaviralci privzema adenoze, njihova sočasna uporaba s kladribinom ni priporočena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kladribin povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih ter *in vitro* študije s humanimi celičnimi linijami so pokazale teratogenost in mutagenost kladribina. Kladribin je v nosečnosti kontraindiciran.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s kladribinom in še šest mesecev po zadnjem odmerku kladribina. V primeru zanositve v času zdravljenja s kladribinom moramo žensko obvestiti o možnem tveganju za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se kladribin izloča v materino mleko. Zaradi možnosti za resne neželene učinke pri dojenčkih je dojenje v času zdravljenja s kladribinom in še šest mesecev po zadnjem odmerku kladribina kontraindicirano.

Plodnost

Učinkov kladribina na plodnost pri živalih niso preučevali. Vendar pa je študija toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* pokazala, da kladribin zavira dozorevanje hitro nastajajočih celic, vključujoč testikularne celice. Učinek na plodnost pri človeku ni znan. Za zdravila z delovanjem na novotvorbe, kot je kladribin, ki motijo tvorbo DNA, RNA in beljakovin, bi lahko pričakovali, da imajo neželene učinke na gametogenezo pri človeku (glejte poglavje 5.3).

Moški, zdravljeni s kladribinom, morajo med zdravljenjem s kladribinom in še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku kladribina uporabljati učinkovito kontracepcijo ter pred začetkom zdravljenja s kladribinom poiskati nasvet glede krioprezervacije semenčic zaradi možnosti neplodnosti, ki jo lahko povzroči terapija s kladribinom (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Leuject ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru, da se pojavijo nekateri neželeni učinki z možnim vplivom na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (npr. zelo pogosta omotičnost ali zaspanost, ki se lahko pojavi zaradi anemije, kar je zelo pogosto), je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zelo pogosti neželeni učinki, opaženi v treh najpomembnejših kliničnih preskušanjih s kladribinom pri 279 bolnikih, zdravljenih za različne indikacije, ter pri 62 bolnikih z dlakavocelično levkemijo (DCL), so bili mielosupresija, posebno huda nevtropenija (41 % (113/279), DCL 98 % (61/62)), huda trombocitopenija (21 % (58/279), DCL 50 % (31/62)) in huda anemija (14 % (21/150), DCL 55 % (34/62)), pa tudi huda imunosupresija/limfopenija (63 % (176/279), DCL 95 % (59/62)), okužbe (39 % (110/279), DCL 58 % (36/62)) ter zvišana telesna temperatura (do 64 %).

Zvišana telesna temperatura z negativnimi kulturami po zdravljenju s kladribinom se pojavlja pri 10–40 % bolnikov z dlakavocelično levkemijo in jo le redko opazamo pri bolnikih z drugimi neoplastičnimi motnjami. Kožne izpuščaje (2–31 %) opisujejo predvsem pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo izpuščaj (antibiotiki oziroma alopurinol). Med zdravljenjem s kladribinom so poročali o neželenih učinkih v prebavilih, kot so slabost (5–28 %), bruhanje (1–13 %) in diareja (3–12 %), pa tudi utrujenost (2–48 %), glavobol (1–23 %) in zmanjšan apetit (1–22 %). Ni verjetno, da bi kladribin povzročil izpadanje las. Blago in prehodno izpadanje las za nekaj dni so med zdravljenjem opazili pri 4/523 bolnikov, vendar tega niso mogli jasno povezati s kladribinom.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so naštet v spodnji preglednici in razvrščeni po pogostnosti in organskih razredih. Pogostnosti so določene kot sledi: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Za resnost glejte besedilo pod preglednico.

Infekcije in parazitske bolezni	Zelo pogosti: okužbe* (npr. pljučnica*, septikemija*)
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	Pogosti: sekundarni malignomi* Redki: sindrom tumorskega razpada*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: pancitopenija/mielosupresija*, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija Občasni: hemolitična anemija* Redki: hipereozinofilija Zelo redki: amiloidoza
Bolezni imunskega sistema	Zelo pogosti: imunosupresija* Redki: bolezen <i>graft-versus-host</i> *
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti: zmanjšan apetit Občasni: kaheksija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti: glavobol, omotica Pogosti: nespečnost, tesnoba Občasni: zaspanost, parestezije, letargija, polinevropatija, zmedenost, ataksija Redki: apopleksija, nevrološke motnje govora in požiranja Zelo redki: depresija, epileptični napad
Očesne bolezni	Občasni: konjunktivitis Zelo redki: blefaritis
Srčne bolezni	Pogosti: tahikardija, srčni šum, hipotenzija, epistaksa, ishemija miokarda* Redki: srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, dekompenzacija srca
Žilne bolezni	Zelo pogosti: purpura Pogosti: petehija, krvavitve* Občasni: flebitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti: nenormalni dihalni zvoki, nenormalni zvoki nad prsnim košem, kašelj Pogosti: zadihanost, pljučni intersticijski infiltrati večinoma infekcijske etiologije, mukozitis Občasni: faringitis Zelo redki: pljučna embolija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: slabost, bruhanje, zaprtje, diareja Pogosti: bolečine v prebavilih, flatulenca Redki: ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: reverzibilna, večinoma blaga zvišanja vrednosti bilirubina in transaminaz Redki: odpoved jeter Zelo redki: holecistitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti: izpuščaj, omejen eksantem, čezmerno znojenje Pogosti: srbenje, bolečine na koži, eritem, urtikarija Redki: Stevens-Johnsonov sindrom/Lyellov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: mialgija, artralgiya, artritis, kostna bolečina
Bolezni sečil	Redki: odpoved ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, utrujenost, mrazenje, astenija Pogosti: edem, izčrpanost, bolečine

* Glejte opisni del spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Nehematološki neželeni učinki so v splošnem blagi do zmerni. Zdravljenje slabosti z antiemetiki običajno ni potrebno. Neželeni učinki, povezani s kožo in podkožjem, so večinoma blagi do zmerni in prehodni, običajno izzvenijo v cikličnem intervalu 30 dni.

Krvna slika

Ker imajo bolniki ob odkritju aktivne dlakavocelične levkemije večinoma nizke koncentracije krvnih celic, posebno nevtrofilcev, ima več kot 90 % primerov prehodne hude nevtropenije ($< 1,0 \times 10^9/l$). Uporaba hematopoetskih rastnih faktorjev ne izboljša popravljanja koncentracij nevtrofilcev niti ne zniža pojavnosti zvišane telesne temperature. Pri približno 20 % do 30 % vseh bolnikov opazimo hude trombocitopenije ($< 50 \times 10^9/l$). Pričakujemo limfocitopenijo, trajajočo več mesecev, in imunosupresijo s povečanim tveganjem za okužbe. Popravljanje koncentracij citotoksičnih T-limfocitov in naravnih celic ubijalk se pojavi v 3 do 12 mesecih. Popolna obnova celic T-pomočnic in B-limfocitov je odložena do 2 leti. Kladribin povzroči močno in dolgotrajno zmanjšanje T-limfocitov CD4+ in CD8+. Trenutno ni izkušenj z možnimi dolgoročnimi posledicami te imunosupresije.

Okužbe

Poročali so o redkih hudih dolgotrajnih limfocitopenijah, ki pa jih ne moremo povezovati s poznimi zapleti zaradi okužbe. Zelo pogosti hudi zapleti, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, so oportunistične okužbe (npr. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, herpes virusi, citomegalovirus in atipična mikobakterija). Pri štiridesetih odstotkih bolnikov, zdravljenih z zdravilom kladribin v odmerku 0,7 mg/kg telesne mase na cikel, so se pojavile okužbe. Te so bile v povprečju hujše kot okužbe pri 27 % vseh bolnikov, ki so prejeli znižani odmerek 0,5 mg/kg telesne mase na cikel. Triinštirideset odstotkov bolnikov z dlakavocelično levkemijo je imelo ob standardnem režimu odmerjanja zaplete zaradi okužbe. Eno tretjino teh okužb so predstavljale hude okužbe (npr. septikemija, pljučnica). Poročali so o vsaj o 10 primerih akutne avtoimune hemolitične anemije. Vse bolnike so uspešno zdravili s kortikosteroidi.

Redki resni neželeni učinki

Resni neželeni učinki, kot je ileus, hudo odpovedovanje jeter, odpoved ledvic, odpoved srca, atrijska fibrilacija, dekompenzacija srca, apopleksija, nevrološke motnje govora in požiranja, sindrom

tumorskega razpada z akutno ledvično odpovedjo, s transfuzijo povezana bolezen *graft-versus-host*, Stevens-Johnsonov sindrom/Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza), hemolitična anemija, hipereozinofilija (z eritematoznim izpuščajem kože, srbenjem in edemom obraza) so redki.

Smrtni izid

Večina smrti, povezanih z zdravilom, je posledica zapletov zaradi okužbe. Nadaljnji redki primeri s smrtnim izidom, o katerih so poročali v povezavi s kemoterapijo z zdravilom kladribin, so bili sekundarni malignomi, cerebro- in kardiovaskularni infarkti, bolezen *graft-versus-host*, povzročena z večkratnimi transfuzijami neobsevane krvi, kot tudi sindrom tumorskega razpada s hiperurikemijo, presnovno acidozo ter akutna ledvična odpoved.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pogosto opaženi simptomi prevelikega odmerjanja so siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, hudo zavrtje delovanja kostnega mozga (vključujoč anemijo, trombocitopenijo, levkopenijo in agranulocitozo), akutna ledvična odpoved, pa tudi ireverzibilna nevrološka toksičnost (paraparezo/kvadriparezo), Guillain-Barréjev sindrom in Brown-Séquardov sindrom. Pri posameznih bolnikih, zdravljenih v odmerku, ki je bil ≥ 4 -krat višji kot priporočeni režim zdravljenja za dlakavocelično levkemijo, so opisovali akutno, ireverzibilno nevro- in nefrotoksičnost.

Specifičnega antidota ni. Indicirano zdravljenje za preveliko odmerjanje kladribina so takojšnja prekinitev zdravljenja, skrbno opazovanje in uvedba ustreznih podpornih ukrepov (transfuzije krvi, dializa, hemofiltracija, zdravljenje proti okužbi, itd.). Bolnike, ki so prejeli preveliki odmerek kladribina, je treba hematološko spremljati vsaj štiri tedne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01BB04

Kladribin je analog purinskega nukleozida, ki deluje kot antimetabolit. Enkratna zamenjava vodika za klor na položaju 2 razlikuje kladribin od njegovega naravnega dvojnika 2'-deoksiadenozina in povzroči, da je molekula odporna na deaminacijo z adenozin deaminazo.

Mehanizem delovanja

Kladribin je predzdravilo, ki ga celice po parenteralnem dajanju hitro privzamejo, znotrajcelično se fosforilira v aktivni nukleotid 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) z deoksicitidinsko kinazo (dCK). Predvsem v celicah z visoko aktivnostjo dCK in nizko aktivnostjo deoksikinukleotidaze, posebno v limfocitih in drugih hematopoetskih celicah, opazamo kopičenje aktivne CdATP. Citotoksičnost kladribina je odvisna od odmerka. Videti je, da nehematološka tkiva niso prizadeta, kar razlaga nizko pojavnost nehematopoetske toksičnosti kladribina.

Za razliko od drugih nukleozidnih analogov je kladribin toksičen v hitro proliferirajočih kot tudi mirujočih celicah. V celičnih linijah solidnih tumorjev niso opazili nobenega citotoksičnega učinka kladribina. Mehanizem delovanja kladribina pripisujemo vgrajevanju CdATP v verige DNA: tvorba nove DNA v delečih se celicah je onemogočena, zavrt je tudi mehanizem popravljanja DNA, kar povzroči kopičenje prelomov verige DNA in znižanje koncentracij NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) in ATP tudi v mirujočih celicah. Poleg tega CdATP zavira ribonukleotidno reduktazo, encim, odgovoren za pretvorbo ribonukleotidov v deoksiribonukleotide. Do celične smrti pride zaradi pomanjkanja energije in apoptoze.

Klinična učinkovitost

V kliničnih preskušanjih s podkožno uporabo zdravila kladribin so zdravili 63 bolnikov z dlakavocelično levkemijo (33 na novo diagnosticiranih bolnikov in 30 bolnikov s ponovitvijo ali napredovanjem bolezni). Celokupna stopnja odziva je bila 97 % z dolgotrajno remisijo, pri čemer je 73 % bolnikov doseglo popolno remisijo po štirih letih spremljanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kladribin izkazuje popolno biološko razpoložljivost po parenteralnem dajanju; povprečna površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) je primerljiva po neprekinjeni ali intermitentni 2-urni intravenski infuziji in po subkutanem injiciranju.

Porazdelitev

Po subkutanem bolusnem injiciranju odmerka 0,14 mg/kg kladribina je C_{max} 91 ng/mL dosežena po povprečno samo 20 minutah. V drugi študiji, kjer so uporabljali odmerek 0,10 mg/kg telesne mase/dan, je bila najvišja plazemska koncentracija C_{max} po neprekinjeni intravenski infuziji 5,1 ng/mL (t_{max} : 12 ur) v primerjavi z 51 ng/mL po subkutanem bolusnem injiciranju (t_{max} : 25 minut).

Znotrajcelična koncentracija kladribina presega njegovo plazemsko koncentracijo za 128- do 375-krat.

Povprečni volumen porazdelitve kladribina je 9,2 l/kg. Plazemska vezava kladribina na beljakovine je povprečno 25 % s širokim razponom razlikovanja med posamezniki (5–50 %).

Biotransformacija

Predzdravilo kladribin se presnavlja znotrajcelično, predvsem z deoksicitidinsko kinazo, v 2-klorodeoksiadenozin-5'-monofosfat, ki se nadalje fosforilira v difosfat z nukleozidno monofosfatno kinazo in v aktivni presnovek 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) z nukleozidno difosfatno kinazo.

Izločanje

Farmakokinetične študije pri človeku so pokazale, da krivulja plazemske koncentracije kladribina ustreza modelu z 2 ali 3 razdelki z α - in β -razpolovnimi časi povprečno 35 minut oziroma 6,7 ur. Bieksponentni padec serumske koncentracije kladribina po subkutani bolusni injekciji je primerljiv z eliminacijskimi spremenljivkami po 2-urni intravenski infuziji z začetnim in terminalnim razpolovnim časom približno 2 uri oziroma 11 ur. Znotrajcelični retencijski čas kladribinovitih nukleotidov *in vivo* je jasno podaljšan v primerjavi z retencijskim časom v plazmi: v levkemičnih celicah so izmerili razpolovne čase $t_{1/2}$ ob začetku 15 ur in kasneje več kot 30 ur.

Kladribin se izloča predvsem preko ledvic. Ledvično izločanje nepresnovljenega kladribina se pojavi v 24 urah in predstavlja 15 % oziroma 18 % odmerka po 2-urni intravenskem oziroma subkutanem dajanju. Usoda preostanka ni znana. Povprečni plazemski očistek je 794 mL/min po intravenski infuziji in 814 mL/min po subkutani bolusni injekciji v odmerku 0,10 mg/kg telesne mase/dan.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

O uporabi kladribina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni nobenih študij (glej tudi poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Klinične izkušnje so zelo omejene, varnost zdravila kladribin pri teh

bolnikih ni zadostno ugotovljena. Zdravilo Leuject je pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporabe zdravila kladribin pri otrocih niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Izkušnje z bolniki, starejšimi od 65 let, so omejene. Starejše bolnike je treba individualno oceniti s krvno sliko in skrbnim spremljanjem delovanja ledvic in jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kladribin je zmerno akutno toksičen za miši, z LD₅₀ 150 mg/kg pri intraperitonealnem dajanju.

V študijah neprekinjene 7- do 14-dnevne intravenske infuzije pri opicah *Cynomolgus* so bili tarčni organi imunski sistem ($\geq 0,3$ mg/kg/dan), kostni mozeg, koža, sluznice, živčevje in moda ($\geq 0,6$ mg/kg/dan) ter ledvice (≥ 1 mg/kg/dan). Če niso bili smrtni, je za večino ali vse od teh učinkov kazalo, da bodo po prenehanju izpostavljanja počasi reverzibilni.

Kladribin je teratogen pri miših (v odmerkih od 1,5–3,0 mg/kg/dan, danih na dneve gestacije 6–15). Učinke na zakostenevanje prsnice so opazili pri 1,5 in 3,0 mg/kg/dan. Pri odmerku 3,0 mg/kg/dan so opazili povečane resorpcije, zmanjšano število živih potomcev, znižane telesne mase plodov in povečano pojavnost malformacij glave, trupa in okončin ploda. Pri kuncih je kladribin teratogen v odmerkih 3,0 mg/kg/dan (danih na dneve gestacije 7–19). Pri tem odmerjanju so opazili hude anomalije okončin, pa tudi značilno znižanje povprečne telesne mase ploda. Zmanjšano zakostenevanje so opazili pri 1,0 mg/kg/dan.

Kancerogeneze/mutageneza

Dolgotrajnih študij pri živalih, da bi ovrednotili kancerogeni potencial kladribina, niso opravili. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti kancerogenega tveganja kladribina za človeka.

Kladribin je citotoksično zdravilo, ki je mutageno za sesalske celice v kulturah. Kladribin se vgradi v verige DNA in zavira tvorbo in popravljanje DNA. Izpostavljanje kladribinu povzroči fragmentacijo DNA in smrt celice v različnih normalnih in levkemičnih celicah ter celičnih linijah v koncentracijah od 5 nM do 20 μ M.

Plodnost

Učinkov kladribina na plodnost pri živalih niso preučevali. Vendar pa je študija toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* pokazala, da kladribin zavira dozorevanje hitro nastajajočih celic, vključujoč testikularne celice. Učinek na plodnost pri človeku ni znan. Za zdravila z delovanjem na novotvorbe, kot je kladribin, ki motijo tvorbo DNA, RNA in beljakovin, bi lahko pričakovali, da imajo neželene učinke na gametogenezo pri človeku (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Leuject ne smete mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metode odpiranja preprečijo mikrobiološko kontaminacijo. Če ga ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla Tipa I z gumijastim zamaškom (bromobutil) in "flip-off" aluminijasto zaporko. Pakiranje vsebuje 1 ali 5 vial, od katerih vsaka vsebuje 5 ml raztopine. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabljati je treba postopke za ustrezno ravnanje in odlaganje zdravil z delovanjem na novotvorbe. S citotoksičnimi zdravili je treba ravnati previdno. Nosečnice naj se stiku izogibajo.

Pri ravnanju in dajanju zdravila Leuject priporočamo uporabo rokavic za enkratno uporabo in zaščitnih oblačil. V kolikor pride zdravilo Leuject v stik s kožo ali sluznicami, področje nemudoma sperite z obilnimi količinami vode.

Videz parenteralnih zdravil je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ugotovite morebitne trdne delce in spremembo barve.

Viale so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03234/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

21.8.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.9.2024