

1. NAZIV LIJEKA

Leuject 2 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 2 mg kladribina. Jedna bočica sadrži 10 mg kladribina u 5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leuject je indiciran za liječenje leukemije vlasastih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Leuject treba započeti kvalificirani liječnik s iskustvom u kemoterapiji tumora.

Doziranje

Za liječenje leukemije vlasastih stanica preporučuje se jedan ciklus liječenja lijekom Leuject koji se daje supkutano bolus injekcijom u dnevnoj dozi od 0,14 mg/kg tjelesne težine tijekom 5 uzastopnih dana.

Odstupanja od gore navedenog doziranja se ne preporučuju.

Stariji bolesnici

Iskustvo s bolesnicima starijim od 65 godina je ograničeno. Liječenje starijih bolesnika nalaže procjenu svakog bolesnika pojedinačno i pažljivo praćenje broja krvnih stanica te funkcije bubrega i jetre. Rizik se procjenjuje za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o primjeni lijeka Leuject u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Leuject je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh score > 6) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Leuject je kontraindiciran u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Leuject dolazi u obliku otopine za injekciju spremne za primjenu. Preporučena doza izravno se navuče u štrcaljku i injicira kao supkutana bolus injekcija bez razrjeđivanja. Prije primjene treba vizualno provjeriti da Leuject ne sadrži vidljive čestice i da nije došlo do promjene boje. Prije primjene Leuject treba ugrijati do sobne temperature.

Samoprimjena lijeka

Bolesnik može sam primjenjivati Leuject. Bolesnici trebaju dobiti odgovarajuće upute i poduku. Detaljne upute nalaze se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

Bolesnici mlađi od 18 godina.

Umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili umjereno do teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh score > 6) (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena drugih mijelosupresivnih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kladribin je antineoplastična i imunosupresivna tvar koja može izazvati značajne toksične nuspojave, kao što su mijelo- i imunosupresija, dugotrajna limfocitopenija i oportunističke infekcije. Bolesnike koji se liječe kladribinom potrebno je pomno pratiti zbog znakova hematološke i nehematološke toksičnosti.

Savjetuje se poseban oprez i pažljiva procjena omjera rizika i koristi ako se razmatra primjena kladribina u bolesnika s povećanim rizikom od infekcija, znakovima zatajenja ili infiltracije koštane srži, u bolesnika koji su prethodno primali mijelosupresivnu terapiju, kao i u bolesnika u kojih postoje znakovi ili se sumnja na insuficijenciju bubrega i jetre. Bolesnike s aktivnom infekcijom treba liječiti od temeljnog stanja prije nego što prime terapiju kladribinom. Iako se antiinfektivna profilaksa općenito ne preporučuje, može biti korisna za imunokompromitirane bolesnike ili bolesnike s već postojećom agranulocitozom prije terapije kladribinom.

U slučaju razvoja teške toksičnosti, liječnik treba razmotriti odgodu ili prekid liječenja ovim lijekom sve dok se ozbiljne komplikacije ne razriješe. U slučaju infekcija treba započeti liječenje odgovarajućim antibiotikom.

Bolesnicima koji primaju kladribin preporučuje se davati ozračene derivate krvnih stanica kako bi se spriječila reakcija presatka protiv domaćina povezana s transfuzijom (Ta-GVHD).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi PML-a, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljeni su pri primjeni kladribina. Slučajevi PML-a prijavljeni su u razdoblju od 6 mjeseci do nekoliko godina nakon liječenja kladribinom. U nekoliko od tih slučajeva zabilježena je povezanost s produljenom limfopenijom. Liječnici moraju uzeti u obzir pojavu PML-a u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili biheviornalnim znakovima ili simptomima.

Predložena dijagnostička obrada za utvrđivanje PML-a uključuje neurološki pregled, snimanje mozga magnetskom rezonancijom (MR), analizu cerebrospinalnog likvora na DNK JC virusa (JCV) metodom lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili biopsijom mozga s testiranjem na JCV. Negativni rezultat metode PCR na JCV ne isključuje PML. Ako se ne ustanovi druga dijagnoza, daljnje praćenje i ocjena stanja bolesnika može biti opravdana. Liječenje kladribinom treba obustaviti u bolesnika u kojih postoji sumnja na PML.

Sekundarne zloćudne bolesti

Poput drugih analoga nukleozida, liječenje kladribinom povezano je s mijelosupresijom te dubokom i produljenom imunosupresijom. Liječenje ovim lijekovima može dovesti do pojave sekundarnih zloćudnih bolesti. Sekundarne zloćudne bolesti očekivana su pojava kod bolesnika s leukemijom vlasastih stanica. Njihova učestalost znatno varira, u rasponu od 2% do 21%. Vršni rizik je 2 godine nakon dijagnoze s medijanom između 40 i 66 mjeseci. Kumulativna učestalost sekundarnih zloćudnih bolesti je 5%, 10-12% i 13-14%, nakon 5, 10, odnosno 15 godina nakon dijagnoze leukemije vlasastih stanica. Nakon liječenja kladribinom učestalost sekundarnih zloćudnih bolesti je u rasponu od 0% do 9,5% nakon medijana razdoblja promatranja od 2,8 do 8,5 godina. Učestalost sekundarnih zloćudnih tvorbi nakon liječenja kladribinom bila je 3,4% u svih 232 liječenih bolesnika s leukemijom vlasastih stanica tijekom razdoblja od 10 godina. Najveća incidencija sekundarnih zloćudnih tvorbi kod primjene kladribina bila je 6,5% nakon medijana praćenja od 8,4 godine. Stoga bolesnike koji su liječeni kladribinom treba redovito nadzirati.

Hematološka toksičnost

Tijekom prvog mjeseca nakon liječenja mijelosupresija je najizraženija i može zahtijevati transfuziju crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika sa simptomima depresije koštane srži, jer se može očekivati daljnja supresija funkcije koštane srži. Rizike i koristi liječenja treba pažljivo procijeniti kod bolesnika s aktivnom infekcijom ili sumnjom na infekciju. Rizik od teške mijelotoksičnosti i dugotrajne imunosupresije povećan je u bolesnika s infiltracijom koštane srži povezanom s bolešću ili u bolesnika koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje. U takvim slučajevima potrebno je smanjenje doze i redovito praćenje bolesnika. Pancitopenija je obično reverzibilna, a intenzitet aplazije koštane srži ovisi o dozi. Povećana incidencija oportunističkih infekcija očekuje se tijekom liječenja kladribinom i 6 mjeseci nakon liječenja. Pažljivo i redovito praćenje broja perifernih krvnih stanica neophodno je tijekom liječenja i 2 do 4 mjeseca nakon liječenja kladribinom, kako bi se otkrili mogući štetni učinci i posljedične komplikacije (anemija, neutropenija, trombocitopenija, infekcije, hemoliza ili krvarenja) te kako bi se pratio hematološki oporavak. Vrućica nepoznatog porijekla javlja se u bolesnika liječenih od leukemije vlasastih stanica te je najviše izražena tijekom prva 4 tjedna liječenja. Porijeklo vrućice treba istražiti pomoću odgovarajućih laboratorijskih i radioloških pretraga. Manje od trećine slučajeva vrućice povezano je s dokumentiranom infekcijom. U slučaju vrućice povezane s infekcijom ili agranulocitozom treba primijeniti antibiotsko liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o primjeni kladribina u bolesnika oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Kliničko iskustvo je jako ograničeno te sigurnost primjene kladribina u ovih bolesnika nije dobro utvrđena (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Bolesnike u kojih je potvrđeno ili se sumnja na oštećenje funkcije bubrega ili jetre treba pažljivo liječiti. Za sve bolesnike koji primaju kladribin preporučuje se povremena provjera funkcije bubrega i jetre u skladu s kliničkim indikacijama.

Starije osobe

Starije bolesnike treba liječiti prema procjeni svakog zasebnog slučaja, te je potrebno pažljivo praćenje krvne slike i funkcije bubrega i jetre. Rizik treba procjenjivati od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.2).

Sprečavanje sindroma lize tumora

U bolesnika s velikom tumorskom masom, 24 sata prije početka kemoterapije treba započeti s profilaktičkim liječenjem alopurinolom radi kontrole razine mokraćne kiseline u serumu zajedno s odgovarajućom ili povećanom hidracijom. Preporučuje se dnevna oralna doza alopurinola od 100 mg tijekom 2 tjedna. U slučaju nakupljanja serumske mokraćne kiseline iznad raspona normalnih vrijednosti, doza alopurinola može se povećati na 300 mg/dan.

Plodnost

Muškarci liječeni kladribinom ne bi smjeli začeti dijete najmanje do 3 mjeseci nakon liječenja te mogu potražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, budući da liječenje kladribinom može uzrokovati neplodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

LEUJECT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količina natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uslijed mogućeg povećanja hematološke toksičnosti i supresije koštane srži, kladribin se ne smije uzimati istovremeno s drugim mijelosupresivnim lijekovima. Nije primijećen utjecaj kladribina na djelovanje drugih antineoplastičkih lijekova niti *in vitro* (npr. doksorubicinom, vinkristinom, citarabinom, ciklofosfamidom) ni *in vivo*. Međutim, ispitivanje *in vitro* pokazalo je križnu rezistenciju između kladribina i dušikovog plikavca (klormetina), dok jedan autor navodi križnu reakciju kladribina i citarabina *in vivo* bez gubitka djelovanja.

Zbog sličnog unutarstaničnog metabolizma, može se pojaviti križna rezistencija s drugim analogima nukleozida kao što su fludarabin ili 2'-deoksiformicin. Stoga se ne savjetuje istodobna primjena nukleozidnih analoga s kladribinom.

Pokazalo se da kortikosteroidi povećavaju rizik od teških infekcija kada se primjenjuju u kombinaciji s kladribinom te se stoga ne smiju dati zajedno i kladribina.

Budući da se mogu očekivati interakcije s lijekovima koji podliježu unutarstaničnoj fosforilaciji, poput antivirusnih lijekova, ili s inhibitorima unosa adenoza, ne preporučuje se njihova primjena istovremeno s kladribinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kladribin uzrokuje ozbiljne kongenitalne malformacije ukoliko se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama i ispitivanja *in vitro* na humanim staničnim linijama dokazala su teratogenost i mutagenost kladribina. Kladribin je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kladribinom i 6 mjeseci nakon posljednje doze kladribina. U slučaju trudnoće tijekom liječenja kladribinom, žena mora biti informirana o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kladribin u majčino mlijeko. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja kladribinom i 6 mjeseci nakon posljednje doze kladribina.

Plodnost

Učinci kladribina na plodnost nisu ispitani na životinjama. Međutim, ispitivanja toksičnosti provedena na makaki majmunima pokazala su da kladribin suprimira sazrijevanje stanica koje se brzo dijele, uključujući testikularne stanice. Učinak na plodnost u ljudi nije poznat. Od antineoplastičkih lijekova, kao što je kladribin, koji ometaju sintezu DNK, RNK i proteina, može se očekivati da imaju štetne učinke na gametogenezu u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Muškarci koji se liječe kladribinom trebali bi koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kladribinom i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze kladribina te mogu potražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, budući da liječenje kladribinom može uzrokovati neplodnost (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Leuject značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju pojave određenih nuspojava koje bi mogle utjecati na sposobnosti (npr. omaglica, vrlo često, ili pospanost, koje mogu nastati zbog anemije, koja je vrlo česta), bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česte nuspojave primijećene tijekom tri najvažnija klinička ispitivanja kladribina u 279 bolesnika liječenih u različitim indikacijama i 62 bolesnika s leukemijom vlasastih stanica ('hairy cell leukaemia', HCL) bile su mijelosupresija, osobito teška neutropenija (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), teška trombocitopenija (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) i teška anemija (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), kao i teška imunosupresija/limfopenija (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infekcije (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) i vrućica (do 64%).

Vrućica koja nije povezana s infekcijom javlja se u 10-40% bolesnika s leukemijom vlasastih stanica nakon liječenja kladribinom, a rijetko je primijećena u bolesnika s drugim neoplastičkim poremećajima. Kožni osip (2-31%) uglavnom je opisan u bolesnika koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji izazivaju osip (antibiotici i/ili alopurinol). Tijekom liječenja kladribinom zabilježene su nuspojave probavnog sustava poput mučnine (5-28%), povraćanja (1-13%) i proljeva (3-12%), kao i umor (2-48%), glavobolja (1-23%) i smanjen apetit (1-22%). Mala je vjerojatnost pojave alopecije; blaga i prolazna alopecija tijekom nekoliko dana primijećena je u 4/523 bolesnika tijekom liječenja, ali nije bila dovedena u jasnu vezu s kladribinom.

Tablični popis neželjenih reakcijanuspojava

Nuspojave koje su bile prijavljene navedene su u sljedećoj tablici prema prikazu učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za ozbiljnost navedenih nuspojava vidjeti tekst ispod tablice.

Infekcije i infestacije	Vrlo često: infekcije* (npr. pneumonija*, septikemija*)
BenigneDobroćudne, zloćudnei nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često: sekundarne zloćudne bolesti* Rijetko: sindrom lize tumora*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često: pancitopenija/mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija Manje često: hemolitička anemija* Rijetko: hipereozinofilija Vrlo rijetko: amiloidoza
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često: imunosupresija* Rijetko: reakcija presatka protiv domaćina*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često: smanjen apetit Manje često: kaheksija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često: glavobolja, omaglica Često: insomnija, anksioznost Manje često: somnolencija, parestezija, letargija, polineuropatija, konfuzija, ataksija Rijetko: apopleksija, neurološki poremećaji govora i gutanja Vrlo rijetko: depresija, epileptički napadaji
Poremećaji oka	Manje često: konjuktivitis Vrlo rijetko: blefaritis
Srčani poremećaji	Često: tahikardija, šum na srcu, hipotenzija, epistaksa, ishemija miokarda* Rijetko: zatajenje srca, fibrilacija atrijska, srčana dekompenzacija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često: purpura Često: petehije, hemoragije* Manje često: flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često: abnormalan šum disanja, abnormalni zvukovi u prsima, kašalj Često: nedostatak zraka, plućni intersticijski infiltrati uglavnom infektivne etiologije, mukozitis Manje često: faringitis Vrlo rijetko: plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev Često: gastrointestinalna bol, flatulencija Rijetko: ileus
Poremećaji jetre i žuči	Često: reverzibilno i uglavnom blago povećanje bilirubina i transaminaza Rijetko: zatajenje jetre Vrlo rijetko: kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često: osip, lokalizirani egzantem, dijaforeza Često: pruritus, kožna bol, eritem, urtikarija Rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom /Lyellov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: mijalgija, artralgijska, artritis, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko: zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često: reakcije na mjestu primjene injekcije, vrućica, umor, zimica, astenija Često: edemi, opće loše stanje, bol

*vidjeti opis dolje.

Opis odabranih nuspojava

Nehematološke nuspojave

Nehematološke nuspojave uglavnom su blage do umjerene ozbiljnosti. Liječenje mučnine antiemetikima obično nije potrebno. Nuspojave vezane za kožu i potkožno tkivo su uglavnom blage ili umjerene i prolazne, obično prestaju tijekom intervala ciklusa od 30 dana.

Krvna slika

Budući da bolesnici s aktivnom leukemijom vlasastih stanica uglavnom imaju nisku krvnu sliku, osobito nizak broj neutrofila, u više od 90% slučajeva javlja se prolazna teška neutropenija ($< 1,0 \times 10^9/l$). Primjena hematopoetskih čimbenika rasta ne poboljšava niti oporavak broja neutrofila niti smanjuje incidenciju vrućice. Teška trombocitopenija ($< 50 \times 10^9/l$) primijećena je u oko 20% do 30% svih bolesnika. Očekuje se limfocitopenija u trajanju od nekoliko mjeseci i imunosupresija s povećanim rizikom od infekcija. Do oporavka citotoksičnih T limfocita i stanica ubojica dolazi za 3 do 12 mjeseci. Potpuni oporavak pomagačkih T limfocita i B limfocita odgođen je do 2 godine. Kladribin izaziva teško i dugotrajno smanjenje broja CD4+ i CD8+ T-limfocita. Trenutno ne postoje iskustva o mogućim dugoročnim posljedicama ove imunosupresije.

Infekcije

Teška dugotrajna limfocitopenija rijetko je zabilježena, međutim, ne može se dovesti u vezu s kasnim infekcijskim komplikacijama. Vrlo česte teške komplikacije, koje u nekim slučajevima s smrtnim ishodom, čine oportunističke infekcije (npr. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, kandida, herpes virusi, citomegalovirus i atipične mikobakterije). Četrdeset posto bolesnika liječenih kladribinom u dozi od 0,7 mg/kg tjelesne težine po ciklusu imalo je infekcije. Te su infekcije u prosjeku bile ozbiljnije od infekcija koje su se javile u 27% bolesnika koji su primali smanjenu dozu od 0,5 mg/kg tjelesne težine po ciklusu. Četrdeset tri posto bolesnika s leukemijom vlasastih stanica imalo je infekcijske komplikacije kod standardnog režima doziranja. Trećina ovih infekcija trebaju se smatrati teškim (npr. septicemija, pneumonija). Zabilježeno je najmanje 10 slučajeva s akutnom autoimunom hemolitičkom anemijom. Svi bolesnici uspješno su liječeni kortikosteroidima.

Rijetke ozbiljne nuspojave

Ozbiljne nuspojave kao što su ileus, teško zatajenje jetre, zatajenje bubrega, zatajenje srca, fibrilacija atrija, srčana dekompenzacija, apopleksija, neurološke smetnje u govoru i gutanju, sindrom lize tumora s akutnim zatajenjem bubrega, reakcija presatka protiv domaćina povezana s transfuzijom, Stevens-Johnsonov sindrom/Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza), hemolitička anemija, hipereozinofilija (s eritematoznim kožnim osipom, svrbežom i oticanjem lica) su rijetke.

Smrtni ishod

Većina smrtnih slučajeva povezanih s ovim lijekom prouzročena je infekcijskim komplikacijama. Ostali rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom zabilježeni u vezi s kemoterapijom kladribinom bili su sekundarne zloćudne bolesti, moždani i kardiovaskularni infarkti, reakcija presatka protiv domaćina uzrokovana brojnim transfuzijama neozračene krvi, kao i sindrom lize tumora s hiperuricemijom, metaboličkom acidozom i akutnim zatajenjem bubrega.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava : **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Često opaženi simptomi predoziranja su mučnina, povraćanje, proljev, teška depresija koštane srži (uključujući anemiju, trombocitopeniju, leukopeniju i agranulocitozu), akutna bubrežna insuficijencija, kao i ireverzibilna neurološka toksičnost (parapareza/kvadripareza), Guillain-Barréov sindrom i Brown-Séquardov sindrom. Akutna ireverzibilna neuro- i nefrotoksičnost opisane su u pojedinih bolesnika liječenih dozom koja je bila ≥ 4 viša od preporučenog režima doziranja za leukemiju vlasastih stanica.

Ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja kladribina treba odmah prekinuti terapiju, pažljivo promatrati bolesnika i primijeniti odgovarajuće potporne mjere (transfuzija krvi, dijaliza, hemofiltracija, antiinfektivna terapija). Bolesnike predozirane kladribinom treba hematološki pratiti najmanje četiri tjedna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analog purina, ATK oznaka: L01BB04

Kladribin je purinski nukleozidni analog koji djeluje kao antimetabolit. Zamjena klora vodikom u položaju 2 razlikuje kladribin od njegovog prirodnog analoga 2'-deoksiadenozina te molekulu čini otpornom na dezaminaciju adenozin-deaminazom.

Mehanizam djelovanja

Kladribin je predlijek koji nakon parenteralne primjene brzo ulazi u stanice gdje se unutar stanice fosforilira u aktivni nukleotid 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) pomoću deoksicitidin-kinaze (dCK). Nakupljanje aktivnog CdATP-a najviše je primijećeno u stanicama s visokom aktivnošću dCK i niskom aktivnošću deoksinukleotidaze, pogotovo u limfocitima i drugim hematopoetskim stanicama. Citotoksičnost kladribina ovisi o dozi. Čini se da kladribin ne djeluje na nehematološka tkiva, što objašnjava nisku incidenciju nehematopoetske toksičnosti kladribina.

Za razliku od drugih nukleozidnih analoga, kladribin je toksičan za stanice koje se brzo dijele kao i za stanice u mirovanju. Citotoksičnost kladribina nije primijećena u staničnim linijama solidnih tumora. Mehanizam djelovanja kladribina pripisuje se ugradnji CdATP-a u lance DNK: sinteza nove DNK u stanicama koje se dijele je zaustavljena i mehanizam popravka DNK je inhibiran, što dovodi do nakupljanja prekida lanaca DNK i smanjenja koncentracije NAD-a (nikotinamid-adenin-dinukleotida) i ATP-a čak i u stanicama u mirovanju. Nadalje, CdATP inhibira ribonukleotid-reduktazu koja je odgovorna za konverziju ribonukleotida u deoksiribonukleotide. Stanična smrt nastupa zbog nedostatka energije i apoptoze.

Klinička djelotvornost

U kliničkom ispitivanju potkožne primjene kladribina bilo je liječeno 63 bolesnika s leukemijom vlasastih stanica (33 novodijagnosticirana bolesnika i 30 bolesnika s relapsom ili progresivnom bolešću). Ukupna stopa odgovora bila je 97% s dugotrajnom remisijom, sa 73% bolesnika u kojih je kompletna remisija ostala nakon 4 godine praćenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kladribin pokazuje potpunu bioraspoloživost nakon parenteralne primjene; prosječna površina ispod krivulje koncentracije naspram vremena (AUC) nakon kontinuirane ili intermitentne dvosatne intravenske infuzije usporediva je s onom nakon supkutane injekcije.

Distribucija

Nakon supkutane bolus injekcije doze kladribina od 0,14 mg/kg tjelesne težine, C_{max} od 91 ng/ml u prosjeku se postiže već nakon 20 minuta. U drugom ispitivanju gdje je primijenjena doza od 0,10 mg/kg tjelesne težine/dan, vršna koncentracija u plazmi C_{max} nakon kontinuirane intravenske infuzije bila je 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 sati) u odnosu na 51 ng/ml nakon supkutane bolus injekcije (t_{max} : 25 minuta).

Unutarstanična koncentracija kladribina veća je od koncentracije u plazmi 128 do 375 puta.

Prosječni volumen distribucije kladribina je 9,2 l/kg. Vezanje kladribina za proteine plazme je u prosjeku 25% s velikim interindividualnim razlikama (5-50%).

Biotransformacija

Predlijek kladribin metabolizira se unutar stanice uglavnom pomoću deoksicitidin-kinaze do 2-klorodeoksiadenozin-5'-monofosfata koji se dalje fosforilira u difosfat pomoću nukleozid-monofosfat-kinaze i u aktivni metabolit 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) pomoću nukleozid-difosfat-kinaze.

Eliminacija

Farmakokinetička ispitivanja u ljudi pokazala su da krivulja koncentracije kladribina u plazmi odgovara modelu s dva ili tri odjeljka s poluživotom α u prosjeku 35 minuta i poluživotom β 6,7 sati. Bieksponencijalno opadanje serumske koncentracije kladribina nakon potkožne bolus injekcije usporedivo je s eliminacijskim pokazateljima nakon dvosatne intravenske infuzije s početnim i terminalnim poluvremenom eliminacije od približno 2 odnosno 11 sati. Unutarstanično vrijeme zadržavanja kladribin-nukleotida *in vivo* je produljeno u odnosu na vrijeme zadržavanja u plazmi: u leukemijskim stanicama izmjeren je početni poluvijek $t_{1/2}$ od 15 sati i krajnji od 30 sati.

Kladribin se eliminira uglavnom putem bubrega. Bubrežno izlučivanje nemetaboliziranog kladribina odvija se unutar 24 sata i tako se izluči 15% odnosno 18% doze nakon dvosatne intravenske odnosno potkožne primjene. Sudbina ostatka lijeka nije poznata. Prosječni klirens u plazmi iznosi 794 ml/min nakon intravenske infuzije i 814 ml/min nakon potkožne bolus injekcije kod doze od 0,10 mg/kg tjelesne težine/dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema dostupnih ispitivanja kladribina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Kliničko iskustvo je vrlo ograničeno i sigurnost primjene kladribina u ovih bolesnika nije dovoljno utvrđena. Leuject je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska primjena

Primjena kladribina u djece nije ispitivana (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici

Iskustvo s bolesnicima starijim od 65 godina je ograničeno. Liječenje starijih bolesnika nalaže procjenu svakog pojedinačnog bolesnika i pažljivo praćenje broja krvnih stanica te funkcije bubrega i jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kladribin je umjereno akutno toksičan za miševе, s LD_{50} od 150 mg/kg kod intraperitonealne primjene.

Pri ispitivanjima 7-dnevne i 14-dnevne kontinuirane intravenske infuzije u makaki majmuna ciljni organi bili su imuni sustav ($\geq 0,3$ mg/kg/dan), koštana srž, koža, sluznice, živčani sustav i testisi ($\geq 0,6$ mg/kg/dan) te bubrezi (≥ 1 mg/kg/dan). Ako nisu izazvali smrt, pokazalo se da su većina ili svi učinci bili reverzibilni nakon prestanka izlaganja lijeku.

Kladribin je teratogen za miševe (u dozama od 1,5-3,0 mg/kg/dan, primijenjen 6.-15. gestacijskog dana). Utjecaj na okoštavanje primijećen je za doze od 1,5 i 3,0 mg/kg/dan. Povećane resorpcije, smanjena veličina živog okota, smanjena težina ploda i povećane fetalne malformacije glave, trupa i ekstremiteta videne su kod doze od 3,0 mg/kg/dan. U zečeva je kladribin teratogen u dozi od 3,0 mg/kg/dan (primijenjen 7-19. gestacijskog dana). Kod ove doze videne su teške anomalije udova kao i značajno smanjenje prosječne težine ploda. Smanjeno okoštavanje primijećeno je kod doze od 1,0 mg/kg/dan.

Kancerogeneza/mutogeneza

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti kladribina u životinja. Na temelju dostupnih podataka ne može se procijeniti kancerogeni rizik kladribina za ljude.

Kladribin je citotoksični lijek, mutagen za kulture stanica sisavaca. Kladribin se ugrađuje u lance DNK i inhibira sintezu i popravak DNK. Izloženost kladribinu izaziva fragmentaciju DNK i staničnu smrt u različitim normalnim i leukemijskim stanicama i staničnim linijama u koncentracijama od 5 nM do 20 μ M.

Plodnost

Utjecaj kladribina na plodnost nije ispitan na životinjama. Međutim, ispitivanja toksičnosti na makaki majmunima su pokazala da kladribin sprječava sazrijevanje stanica koje se brzo dijele, uključujući stanice testisa. Utjecaj na plodnost u ljudi nije poznat. Antineoplastička sredstva poput kladribina koja ometaju sintezu DNK, RNK i proteina, mogu imati štetne učinke na gametogenezu u ljudi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Leuject se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

S mikrobiološkog stanovišta, osim ako način otvaranja lijeka ne nosi rizik od mikrobiološkog zagađenja, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, korisnik je odgovoran za uvjete i vrijeme čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s gumenim čepom (brombutil) i „flip-off“ aluminijskim zatvaračem.

Pakiranje sadrži 1 ili 5 bočica, svaku s 5 ml otopine. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je pridržavati se postupaka za pravilno rukovanje antineoplastičkim lijekovima i njihovo odlaganje. S citotoksičnim lijekovima treba oprezno rukovati. Trudnice trebaju izbjegavati dodir s ovim lijekovima.

Kod rukovanja i davanja lijeka Leuject preporučuje se korištenje rukavica za jednokratnu uporabu i zaštitne odjeće. Ako Leuject dođe u dodir s kožom ili sluznicom, odmah isperite zahvaćeno područje obilnom količinom vode.

Parenteralne lijekove potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica ili promjenu boje.

Bočice su isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-568565905

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22. listopada 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/