

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LEUJECT 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr roztoku obsahuje 2 mg kladribinu. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg kladribinu v 5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LEUJECT je indikován k léčbě trichocelulární leukemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem LEUJECT musí být zahájena kvalifikovaným lékařem se zkušeností s protinádorovou chemoterapií.

Dávkování

Doporučené dávkování k léčbě trichocelulární leukemie je jeden cyklus přípravku LEUJECT podaný jako subkutánní injekční bolus v denní dávce 0,14 mg/kg tělesné hmotnosti, a to 5 po sobě následujících dnů.

Odchyłky od dávkování uvedeného výše se nedoporučují.

Starší pacienti

Zkušenost s pacienty ve věku nad 65 let je omezená. Starší pacienti mají být léčeni podle individuálního posouzení a pečlivého monitorování krevního obrazu a renálních a jaterních funkcí. Možná rizika je nutno posoudit u každého případu zvlášt' (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku LEUJECT u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Přípravek LEUJECT je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh > 6) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek LEUJECT je u pacientů do 18 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Přípravek LEUJECT je dodáván jako injekční roztok připravený k použití. Doporučená dávka se přímo natáhne stříkačkou a aplikuje se jako subkutánní bolusová injekce bez ředění. Přípravek LEUJECT musí být před aplikací vizuálně prohlédnut kvůli přítomnosti částic nebo zbarvení. Před aplikací nechte přípravek LEUJECT zahřát na pokojovou teplotu.

Samostatné podání pacientem

Přípravek LEUJECT si může aplikovat pacient samostatně. Pacienti musí být poučeni a vhodně vyškoleni. Podrobné pokyny jsou uvedeny v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

Pacienti do 18 let.

Středně těžká až těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) nebo se středně těžká až těžká porucha funkce jater (skóre dle Childa a Puga > 6) (viz také bod 4.4).

Souběžné používání jiných myelosupresivních léčivých produktů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kladribin je cytostatická a imunosupresivní látka, která může vyvolat závažné toxické nežádoucí reakce, jako např. myelosupresi a imunosupresi, dlouhodobou lymfocytopenii a oportunní infekce. Pacienti podstupující terapii kladribinem musí být podrobně monitorováni kvůli známám hematologických a nehematologických toxicit.

Doporučuje se zvláštní opatrnost a zhodnocení rizik a prospěchu, pokud je aplikace kladribinu zvažována u pacientů se zvýšeným rizikem infekce, manifestním selháním nebo infiltrací kostní dřeně a s předcházející myelosupresivní léčbou, jakož i u pacientů se suspektní nebo manifestní renální nebo jaterní insuficiencí. U pacientů s aktivní infekcí musí být tato nemoc před aplikací kladribinu vyléčena. Ačkoli se antiinfekční profylaxe obecně nedoporučuje, může být vhodná pro pacienty, jejichž imunita byla před léčbou kladribinem oslabená nebo pro pacienty s již existující agranulocytózou.

Pokud se objeví závažná toxicita, lékař má zvážit odložení nebo přerušování terapie tímto přípravkem, dokud vážné komplikace neodezní. V případě infekcí má být podle potřeby zahájena terapie antibiotiky.

Doporučuje se, aby byly pacientům léčeným kladribinem podány ozářené buněčné krevní komponenty/přípravky, aby se při transfuzi zabránilo vzniku reakce štěpu proti hostiteli (Ta-GVHD).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Při používání kladribinu byly hlášeny případy PML, a to i fatální. PML byla hlášena v rozmezí od 6 měsíců do několika let po léčbě kladribinem. U některých z těchto případů byla hlášena spojitost s prodlouženou lymfopenií. Lékaři mají u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky při diferenciální diagnostice zvažovat i PML.

Navrhované vyšetření pro PML zahrnuje neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru (JCV) polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JCV. PCR s negativním výsledkem na JCV ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být vhodné další sledování a vyšetření. Pacienti se suspektní PML nemají být dále kladribinem léčeni.

Sekundární malignity

Podobně jako terapie jinými nukleosidovými analogy je léčba kladribinem spojena s myelosupresí a silnou a dlouhodobou imunosupresí. Léčba s těmito látkami je spojena s výskytem dalších malignit. Lze očekávat, že se sekundární malignity objeví u pacientů s trichocelulární leukemií. Jejich četnost se velmi liší — v rozsahu od 2 % do 21 %. Maximální riziko nastává 2 roky po diagnóze s mediánem mezi 40 a 66 měsíci. Kumulativní frekvence sekundární malignity jsou 5 %, 10–12 % a 13–14 % následující 5, 10 a 15 let po diagnóze trichocelulární leukemie. Po léčbě kladribinem se výskyt sekundárních malignit pohybuje v rozmezí od 0 % do 9,5 % případů s mediánem doby sledování 2,8 až 8,5 roku. Četnost výskytu sekundárních malignit po léčbě kladribinem byla 3,4 % u všech 232 pacientů s trichocelulární leukemií léčených během období deseti let. Nejvyšší výskyt sekundárních malignit s kladribinem byl 6,5 % s mediánem doby sledování 8,4 roku. Proto mají být pacienti léčení kladribinem pravidelně monitorováni.

Hematologická toxicita

Myelosuprese je nejpozoruhodnější během prvního měsíce po léčbě a může vyžadovat transfuze erytrocytů nebo trombocytů. Pacienti s příznaky útlumu kostní dřeně mají být léčeni opatrně, protože je třeba očekávat další supresi funkce kostní dřeně. U pacientů s aktivní nebo suspektní infekcí mají být pečlivě zhodnocena terapeutická rizika a přínosy. Pacienti s infiltrací kostní dřeně související s onemocněním nebo předchozí myelosupresivní léčbou mají zvýšené riziko těžké myelotoxicity a dlouhodobé imunosuprese. V takových případech je nutné snížení dávky a pravidelné sledování pacienta. Pancytopenie je obvykle reverzibilní a závažnost aplazie kostní dřeně je závislá na dávce. Během léčby kladribinem a po dobu 6 měsíců po ní se očekává zvýšený výskyt oportunních infekcí. Pečlivé a pravidelné sledování periferního krevního obrazu je nezbytné během léčby kladribinem a 2 až 4 následující měsíce, a to kvůli detekci potenciálních nežádoucích reakcí a následných komplikací (anemie, neutropenie, trombocytopenie, infekce, hemolýza nebo krvácení) a kvůli dohledu nad hematologickou regenerací. Horečka neznámého původu se často vyskytuje u pacientů léčených kvůli trichocelulární leukemii a projevuje se primárně během prvních 4 týdnů léčby. Původ febrilních příhod má být vyšetřen vhodnými laboratorními a radiologickými testy. Méně než jedna třetina febrilních příhod je spojena s dokumentovanými infekcemi. V případě horečky mající souvislost s infekcemi nebo agranulocytózou je indikována antibiotická léčba.

Porucha funkce ledvin a jater

Neexistují údaje o použití kladribinu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Klinická zkušenost je velmi omezená a bezpečnost kladribinu u těchto pacientů není dobře zhodnocena (viz body 4.3 a 5.2). Pečlivá terapie je vyžadována u pacientů se známou nebo suspektní poruchou funkce ledvin nebo jater. Pro všechny pacienty léčené kladribinem je doporučeno pravidelné hodnocení renálních a jaterních funkcí, jak je klinicky indikováno.

Starší pacienti

Starší pacienti mají být léčeni podle individuálního posouzení a pečlivého monitorování krevního obrazu a renálních a jaterních funkcí. Možná rizika je nutno posoudit u každého případu zvlášť (viz bod 4.2).

Prevence syndromu nádorového rozpadu

U pacientů s vysokou nádorovou zátěží má být zahájena profylaktická terapie alopurinolem kvůli kontrole sérových hladin kyseliny močové, a to 24 hodin před začátkem chemoterapie spolu s adekvátní nebo zvýšenou hydratací. Denní perorální dávka 100 mg alopurinolu je doporučena po dobu 2 týdnů. V případě kumulace kyseliny močové v séru nad normální rozmezí může být dávka alopurinolu zvýšena na 300 mg/den.

Fertilita

Mužům, kteří jsou léčeni kladribinem, musí být doporučeno, aby nepočali dítě do 3 měsíců po léčbě. Mají se poradit o případném zmrazení spermií před léčbou kvůli možnosti neplodnosti v důsledku terapie kladribinem (viz body 4.6 a 5.3).

Přípravek LEUJECT obsahuje sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu možného zvýšení hematologické toxicity a suprese kostní dřeně se kladribin nesmí používat s jinými myelosupresivními přípravky. Vliv kladribinu na účinek jiných cytostatik nebyl *in vitro* ani *in vivo* pozorován (např. doxorubicin, vinkristin, cytarabin, cyklofosfamid). Avšak studie *in vitro* odhalila zkříženou rezistenci mezi kladribinem a chlormethinem; pro cytarabin popsali jeden autor *in vivo* zkříženou reakci bez ztráty aktivity.

Kvůli podobnému intracelulárnímu metabolismu se může objevit zkřížená rezistence s jinými analogy nukleosidů, jako je např. fludarabin nebo 2'-deoxykoformycin (pentostatin). Proto se nedoporučuje simultánní aplikace analogů nukleosidů s kladribinem.

Ukázalo se, že kortikosteroidy, pokud jsou užívány s kladribinem, zvyšují riziko vážných infekcí a nemají být podávány s kladribinem souběžně.

Vzhledem k tomu, že lze očekávat interakce s léčivými přípravky podstupujícími intracelulární fosforylaci, jako jsou např. antivirotika, nebo s inhibitory vychytávání adenosinu, jejich souběžné podávání s kladribinem se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Kladribin způsobuje závažné vrozené vady, když se užívá během těhotenství. Studie na zvířatech a studie *in vitro* s lidskými buněčnými liniemi prokázaly teratogenitu a mutagenitu kladribinu. Užívání kladribinu v těhotenství je kontraindikováno.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby kladribinem a po dobu 6 měsíců po poslední dávce kladribinu používat účinnou antikoncepci. V případě otěhotnění během terapie kladribinem musí být žena informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se kladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Kvůli možnosti vážných nežádoucích účinků u kojenců je kojení v průběhu léčby kladribinem a ještě 6 měsíců po poslední dávce kladribinu kontraindikováno.

Fertilita

Účinky kladribinu na fertilitu nebyly u zvířat studovány. Avšak studie toxicity provedená na opicích rodu *Cynomolgus* ukázala, že kladribin potlačuje zrání rychle se tvořících buněk, včetně buněk varlat. Vliv na fertilitu u člověka není znám. U cytostatik, jako je např. kladribin, která interferují s DNA, RNA a syntézou proteinů, lze očekávat, že budou mít nežádoucí účinky na gametogenezi u člověka (viz bod 5.3).

Muži, kteří jsou léčeni kladribinem, musí během léčby a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby kladribinem používat účinnou antikoncepci. Před léčbou se mají kvůli možnosti neplodnosti v důsledku terapie kladribinem poradit o případné kryokonzervaci spermií (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek LEUJECT má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě výskytu některých nežádoucích účinků s možným dopadem na výkon (např. závratě, velmi časté, nebo ospalost, která se může objevit z důvodu anémie, která je velmi častá), musí být pacienti upozorněni, že nemají řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Velmi časté nežádoucí účinky pozorované během tří nejpodstatnějších klinických studií s kladribinem u 279 pacientů léčených kvůli různým indikacím a u 62 pacientů s trichocelulární leukémií (hairy cell leukaemia, HCL) byly myelosuprese, obzvláště těžká neutropenie (41 % (113/279), HCL 98 % (61/62)), těžká trombocytopenie (21 % (58/279), HCL 50 % (31/62)) a těžká anémie (14 % (21/150), HCL 55 % (34/62)), jakož i těžká imunosuprese/lymfopenie (63 % (176/279), HCL 95 % (59/62)), infekce (39 % (110/279), HCL 58 % (36/62)) a horečka (až 64 %).

Kultivačně negativní horečka po léčbě kladribinem se objevila u 10–40 % pacientů s trichocelulární leukémií a je zřídka pozorována u pacientů s jinými neoplastickými chorobami. Kožní vyrážky (2–31 %) jsou popsány hlavně u pacientů s jinými souběžně podávanými léčivými přípravky známými jako příčina vyrážky (antibiotika a/nebo alopurinol). Gastrointestinální nežádoucí účinky jako nauzea (5–28 %), zvracení (1–13 %) a průjem (3–12 %), jakož i únava (2–48 %), bolest hlavy (1–23 %) a snížená chuť k jídlu (1–22 %) byly hlášeny během léčby kladribinem. Není pravděpodobné, že by kladribin způsoboval alopecii; mírná a přechodná alopecie trvající několik dnů byla pozorována u 4/523 pacientů během terapie, ale nemohla být jednoznačně dána do souvislosti s kladribinem.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže podle kategorií frekvence a tříd orgánových systémů. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Jejich závažnost je uvedena v textu pod tabulkou.

Infekce a infestace	Velmi časté: infekce* (např. pneumonie*, septikémie*)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Časté: další malignity* Vzácné: syndrom nádorového rozpadu*
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: pancytopenie/myelosuprese*, neutropenie, trombocytopenie, anémie, lymfopenie Méně časté: hemolytická anémie* Vzácné: hypereosinofilie Velmi vzácné: amyloidóza
Poruchy imunitního systému	Velmi časté: imunoprese* Vzácné: reakce štetu vůči hostiteli*,
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: snížená chuť k jídlu Méně časté: kachexie
Poruchy nervového systému	Velmi časté: bolest hlavy, závrať Časté: insomnie, úzkost Méně časté: somnolence, parestezie, letargie, polyneuropatie, zmatenost, ataxie Vzácné: apoplexie, neurologické poruchy řeči a polykání Velmi vzácné: deprese, epileptický záchvat
Poruchy oka	Méně časté: konjunktivitida Velmi vzácné: blefaritida
Srdeční poruchy	Časté: tachykardie, srdeční šelest, hypotenze, epistaxe, ischemie myokardu* Vzácné: srdeční selhání, atriální fibrilace, srdeční dekompenzace
Cévní poruchy	Velmi časté: purpura Časté: petechie, hemoragie* Méně časté: flebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté: abnormální dýchací šelesty, abnormální hrudní šelesty, kašel Časté: dušnost, pulmonální intersticiální infiltrace většinou infekčního původu, mukozitida Méně časté: faryngitida Velmi vzácné: plicní embolie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: nauzea, zvracení, zácpa, průjem Časté: gastrointestinální bolest, flatulence Vzácné: ileus
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: reverzibilní, většinou mírné zvýšení hodnot bilirubinu a aminotransferáz Vzácné: jaterní selhání Velmi vzácné: cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté: vyrážka, lokalizovaný exantém, diaforéza Časté: pruritus, bolest kůže, erytém, kopřivka Vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom/Lyellův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: myalgie, artralgie, artritida, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: reakce v místě vpichu, horečka, únava, zimnice, astenie Časté: edém, malátnost, bolest

*viz popis níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nehematologické nežádoucí účinky

Nehematologické nežádoucí účinky jsou obecně lehké až středně těžké. Léčba nauzey antiemetiky není obvykle nutná. Nežádoucí účinky související s kůží a podkožní tkání jsou většinou lehké nebo středně těžké a jsou přechodné, obvykle odeznívají v 30denním intervalu.

Krevní obraz

Vzhledem k tomu, že pacienti s aktivní trichocelulární leukemií mají většinou snížené parametry krevního obrazu, zejména nízký počet neutrofilů, více než 90 % případů má přechodnou těžkou neutropenii ($< 1,0 \times 10^9/l$). Použití hematopoetických růstových faktorů ani nezlepší regeneraci počtu neutrofilů, ani nesníží výskyt horečky. Těžké trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) jsou pozorovány u asi 20 % až 30 % všech pacientů. Lze očekávat lymfocytopenii trvající několik měsíců a imunosupresi se zvýšeným rizikem infekcí. Regenerace cytotoxických T lymfocytů a NK buněk se objeví do 3 až 12 měsíců. Úplná regenerace pomocných T a B lymfocytů je zpožděna až do 2 let. Kladribin vyvolává vážné a dlouhodobé snížení počtu CD4+ a CD8+ T lymfocytů. V současné době neexistují zkušenosti s možnými dlouhodobými důsledky této imunosuprese.

Infekce

Vzácně byly hlášeny závažné dlouhotrvající lymfocytopenie, které však nemohly být dány do souvislosti s pozdními infekčními komplikacemi. Velmi časté závažné komplikace, v některých případech s fatálními následky, jsou oportunní infekce (např. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listerie, kandida, herpesviry, cytomegalovirus a atypické mykobaktérie). Čtyřicet procent pacientů, kteří byli léčeni kladribinem v dávce 0,7 mg/kg tělesné hmotnosti / cyklus trpělo infekcemi. Tyto byly v průměru závažnější než infekce manifestující se u 27 % všech pacientů, kteří dostávali sníženou dávku 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti na cyklus. Čtyřicet tři procent pacientů s trichocelulární leukemií mělo infekční komplikace při standardním režimu dávkování. Třetina těchto infekcí musí být považována za závažné (např. septikémie, pneumonie). Bylo hlášeno přinejmenším 10 případů akutní autoimunní hemolytické anemie. Všichni pacienti byli úspěšně léčeni kortikosteroidy.

Vzácné závažné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky jako žloutenka, těžké jaterní selhání, renální selhání, srdeční selhání, atriální fibrilace, srdeční dekompenzace, apoplexie, neurologické poruchy řeči a polykání, syndrom nádorového rozpadu s akutním renálním selháním, transfuzní reakce štěpu proti hostiteli, Stevensův–Johnsonův syndrom/Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), hemolytická anemie, hypereosinofilie (s erytematózní kožní vyrážkou, svěděním a faciálním edémem) jsou vzácné.

Fatální výsledek

Většina úmrtí souvisejících s přípravkem nastává kvůli infekčním komplikacím. Další vzácné případy s fatálním koncem popsané v souvislosti s chemoterapií kladribinem byly sekundární malignity, mozkové a kardiovaskulární infarkty, reakce štěpu proti hostiteli způsobená mnohočetnými transfuzemi neozářené krve, jakož i syndromem nádorového rozpadu s hyperurikémií, metabolickou acidózou a akutním selháním ledvin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejčastěji pozorované příznaky předávkování jsou nauzea, zvracení, průjem, těžká deprese kostní dřeně, (včetně anemie, trombocytopenie, leukopenie a agranulocytózy), akutní renální insuficience, jakož i ireverzibilní neurologická toxicita (paraparéza/kvadruparéza), Guillainův-Barrého syndrom a Brownův-Séquardův syndrom. Akutní ireverzibilní neurotoxicita a nefrotoxicita byly popsány u jednotlivých pacientů léčených dávkou, která byla ≥ 4 krát vyšší než doporučený režim pro trichocelulární leukemii.

Neexistuje žádné speciální antidotum. Okamžité přerušení léčby, pečlivé sledování a zahájení příslušných podpůrných opatření (krevní transfuze, dialýza, hemofiltrace, antiinfekční terapie) představují indikovanou terapii při předávkování kladribinem. Pacienti, kteří byli předávkování kladribinem, mají být hematologicky monitorováni přinejmenším ještě čtyři týdny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analoga purinů, ATC kód: L01BB04

Kladribin je analog purinového nukleosidu, který působí jako antimetabolit. Jediná substituce vodíku za chlor v poloze 2 odlišuje kladribin od jeho přirozeného protějšku 2'-deoxyadenosinu a činí molekulu odolnou vůči deaminaci adenosindeaminázou.

Mechanismus účinku

Kladribin je „prodrug“ (proléčivo), které je po parenterálním podání rychle přijímáno buňkami a je intracelulárně fosforylováno na aktivní nukleotid 2-chlorodeoxyadenozin-5'-trifosfát (CdATP) pomocí deoxycytidinkinázy (dCK). Kumulace aktivního CdATP je pozorována především u buněk s vysokou aktivitou dCK a nízkou aktivitou deoxynukleotidázy, zejména v lymfocytech a v jiných hemopoetických buňkách. Cytotoxicita kladribinu je závislá na dávce. Zdá se, že nehematologické tkáně nejsou postiženy, což vysvětluje nízký výskyt nehematopoetické toxicity kladribinu.

Na rozdíl od jiných analogů nukleosidů je kladribin toxický v rychle proliferujících buňkách stejně jako v buňkách v klidovém stavu. Žádné cytotoxické účinky kladribinu není možno pozorovat v buněčných liniích solidních nádorů. Mechanismus účinku kladribinu se přisuzuje inkorporaci CdATP do řetězců DNA: syntéza nové DNA v dělicích se buňkách je blokována a reparační mechanismus DNA je inhibovaný, což má za následek kumulaci zlomů řetězců DNA a snížení NAD (nikotinamidadenindinukleotid) a koncentrace ATP dokonce i v buňkách v klidovém stavu. Navíc CdATP inhibuje ribonukleotidreduktázu, enzym zodpovědný za přeměnu ribonukleotidů na deoxyribonukleotidy. Buněčná smrt nastává v důsledku deplece energie a apoptózy.

Klinická účinnost

V klinické studii se subkutánně používaným kladribinem bylo léčeno 63 pacientů s trichocelulární leukemií (33 nově diagnostifikovaných pacientů a 30 pacientů s relabujícím nebo progresivním onemocněním). Celková četnost odpovědi byla 97 % s dlouhodobou remisí, přičemž 73 % pacientů zůstalo v celkové remisi po dobu následujících čtyř let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce

Kladribin vykazuje úplnou biologickou dostupnost po parenterálním podání; průměrná plocha pod křivkou koncentrace v plazmě a času (AUC) je srovnatelná po kontinuální nebo intermitentní dvouhodinové intravenózní infuzi a po subkutánní injekci.

Distribuce

Po subkutánní bolusové injekci dávky 0,14 mg/kg kladribinu je maximální plazmatické koncentrace C_{max} 91 ng/ml dosaženo v průměru už po 20 minutách. V jiné studii, kde byla použita dávka 0,10 mg/kg tělesné hmotnosti / den, byla maximální plazmatická koncentrace C_{max} po kontinuální intravenózní infuzi 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 hodin) ve srovnání s 51 ng/ml po subkutánní bolusové injekci (t_{max} : 25 minut).

Intracelulární koncentrace kladribinu přesahuje jeho plazmatickou koncentraci 128 až 375krát.

Průměrný distribuční objem kladribinu je 9,2 l/kg. Vazba kladribinu na plazmatické proteiny je v průměru 25 % s širokou interindividuální variabilitou (5–50 %).

Biotransformace

Prodrug kladribin je metabolizován intracelulárně přednostně pomocí deoxycytidinkinázy na 2-chlorodeoxyadenosin-5'-monofosfát, který je dále fosforylován na difosfát pomocí nukleosidmonofosfátkinázy a na aktivní metabolit 2-chlorodeoxyadenosin-5'-trifosfát (CdATP) pomocí nukleosiddifosfátkinázy.

Eliminace

Farmakokinetické studie u člověka ukázaly, že křivka plazmatické koncentrace kladribinu vyhovuje 2- nebo 3kompartimentovému modelu s α - a β -poločasy v průměru 35 minut respektive 6,7 hodin. Biexponenciální pokles sérové koncentrace kladribinu po subkutánní bolusové injekci je srovnatelný s eliminačními parametry po dvouhodinové intravenózní infuzi s počátečním a terminálním poločasem přibližně 2 hodiny a 11 hodin. Čas intracelulární retence kladribinových nukleotidů *in vivo* je zřetelně prodloužen v porovnání s časem retence v plazmě: poločasy $t_{1/2}$ nejprve 15 hodin a následně více než 30 hodin byly naměřeny v leukemických buňkách.

Kladribin je vylučován hlavně ledvinami. Renální exkrece nemetabolizovaného kladribinu nastává do 24 hodin a činí 15 % a 18 % dávky po dvouhodinovém intravenózním a subkutánním podání. Osud zbytku není znám. Průměrná plazmatická clearance dosahuje 794 ml/min po intravenózní infuzi a 814 ml/min po subkutánní bolusové injekci při dávce 0,10 mg / kg tělesné hmotnosti/den.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nejsou k dispozici žádné studie s použitím kladribinu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz také body 4.2 a 4.4). Klinické zkušenosti jsou velmi omezené a bezpečnost kladribinu není u těchto pacientů dobře určena. Přípravek LEUJECT je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Použití u pediatrické populace

Použití kladribinu u dětí nebylo zkoumáno (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Zkušenosti s pacienty staršími než 65 let jsou velmi omezené. Starší pacienti mají být léčeni podle individuálního posouzení a pečlivého sledování krevního obrazu a renálních a jaterních funkcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kladribin je středně akutně toxický pro myši s LD_{50} 150 mg/kg po intraperitoneální aplikaci.

Ve studiích s opicemi rodu *Cynomolgus*, které dostávaly 7denní až 14denní kontinuální intravenózní infuze, byly cílovými orgány imunitní systém ($\geq 0,3$ mg/kg/den), kostní dřeň, kůže, sliznice, nervový systém a varlata ($\geq 0,6$ mg/kg/den) a ledviny (≥ 1 mg/kg/den). Až na fatální případy výsledky ukazovaly, že většina těchto účinků bude po ukončení expozice pomalu reverzibilní.

Kladribin je teratogenní u myši (v dávkách 1,5-3,0 mg/kg/den podaných 6. až 15. den gestace). Vlivy na sternální osifikaci byly pozorovány při dávkách 1,5 a 3,0 mg/kg/den. Zvýšená resorpce, snížení počtu živých zvířat ve vrhu, snížená tělesná hmotnost plodů a zvýšení fetálních malformací hlavy, trupu a končetin byly pozorovány při dávce 3,0 mg/kg/den. U králíků je kladribin teratogenní v dávkách 3,0 mg/kg/den (podaných 7.-19. den gestace). Při této dávce byly pozorovány vážné abnormality končetin, jakož i signifikantní snížení průměrné tělesné hmotnosti plodů. Snížená osifikace byla pozorována při dávce 1,0 mg/kg/den.

Kancerogenita/mutagenita

Dlouhodobé studie u zvířat kvůli zhodnocení kancerogenního potenciálu kladribinu nebyly provedeny. Na základě údajů, které jsou k dispozici, nemůže být provedeno zhodnocení kancerogenního rizika kladribinu u člověka.

Kladribin je cytotoxický léčivý přípravek, který je mutagenní pro kultivované savčí buňky. Kladribin je inkorporován do řetězců DNA a inhibuje syntézu DNA a reparace. Vystavení vlivu kladribinu indukuje fragmentaci DNA a buněčnou smrt u různých normálních a leukemických buněk a buněčných linií při koncentracích 5 nM až 20 μ M.

Fertilita

Účinky kladribinu na fertilitu nebyly u zvířat studovány. Avšak studie toxicity provedená na opicích rodu *Cynomolgus* ukázala, že kladribin potlačuje zrání rychle se tvořících buněk, včetně buněk varlat. Vliv na fertilitu u člověka není znám. U cytostatických látek, jako je kladribin, která interferují s DNA, RNA a syntézou proteinů, lze očekávat, že budou mít u člověka nežádoucí účinky na gametogenezi (viz body 4.4 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek LEUJECT nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Z mikrobiologického hlediska, pokud otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro

uchovávání Uchovávejte v chladničce (2

°C-8 °C). Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou (bromobutyl) a odtrhovacím hliníkovým víčkem.

Balení obsahuje 1 nebo 5 injekčních lahviček, lahvička obsahuje 5 ml roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Musí být použity postupy pro příslušný způsob zacházení s cytostatiky a pro jejich likvidaci. S cytotoxickými léčivými přípravky se musí zacházet s opatrností. Nesmí s nimi přijít do styku těhotné ženy. Při zacházení a aplikaci přípravku LEUJECT se doporučuje používat jednorázové rukavice a ochranný oděv. Pokud dojde ke kontaktu přípravku LEUJECT s kůží nebo sliznicemi, ihned důkladně opláchněte postižené místo vodou.

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a nezměnily barvu.

Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Herikerbergweg 88,
1101 CM Amsterdam,
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/363/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 12. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 12. 2024