

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Leuject 2 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 2 mg kladribínu. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg kladribínu v 5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Leuject je indikovaný na liečbu vlasatobunkovej leukémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Leujectom musí byť vedená kvalifikovaným lekárom, ktorý má skúsenosti s chemoterapiou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie pri vlasatobunkovej leukémii je jeden cyklus Leujectu podávaný subkutánnou bolusovou injekciou v dennej dávke 0,14 mg/kg telesnej hmotnosti počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Odchýlky od vyššie uvedeného dávkovania sa neodporúčajú.

Starší pacienti

Skúsenosti s pacientami staršími ako 65 rokov sú obmedzené. U starších pacientov sa má individuálne vyšetriť krvný obraz a starostlivo sledovať funkcie obličiek a pečene. Riziko sa musí posudzovať od prípadu k prípadu (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neexistujú údaje s použitím Leujectu u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene. Leuject je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) alebo so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre > 6) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Leuject je kontraindikovaný u pacientov vo veku menej ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Leuject je dodávaný ako injekčný roztok pripravený na použitie. Odporúčaná dávka sa natiahne

priamo z injekčnej striekačky a aplikuje sa ako subkutánna bolusová injekcia bez riedenia. Pred podaním je potrebné Leuject vizuálne skontrolovať, či nie je sfarbený alebo neobsahuje častice. Pred podaním má Leuject dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie samotným pacientom

Leuject si môže pacient podať sám. Pacienti majú dostať pokyny a byť náležite poučení. Podrobné informácie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

Pacienti mladší ako 18 rokov.

Stredne závažné až závažné poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) alebo stredne závažné až závažné poškodenie funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 6) (pozri tiež časť 4.4).

Súčasné užívanie iných myelosupresívnych liekov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kladribín je antineoplastická a imunosupresívna látka, ktorá môže vyvolať značné toxické nežiaduce reakcie, ako sú myelo– a imunosupresia, dlhotrvajúca lymfocytopenia a oportúnne infekcie. U pacientov, ktorí sa podrobujú liečbe kladribínom sa musia starostlivo sledovať príznaky hematologickej a nehematologickej toxicity.

Odporúčajú sa osobitné opatrenia a starostlivé zváženie pomeru rizík/prínosov, ak sa kladribín podáva pacientom so zvýšeným rizikom infekcie, zjavným zlyhávaním alebo infiltráciou kostnej drene, predchádzajúcou myelosupresívnou liečbou, ako aj suspektnou alebo zjavnou renálnou a hepatálnou insuficienciou. Pacienti s aktívnou infekciou musia byť pred liečbou kladribínom liečení na základné ochorenie. Hoci sa protiinfekčná profylaxia vo všeobecnosti neodporúča, môže byť prospešná u pacientov s oslabenou imunitou alebo pacientov s agranulocytózou existujúcou už pred liečbou kladribínom.

Ak dôjde k závažnej toxicite, lekár by mal zvážiť odloženie alebo prerušenie liečby týmto liekom až do odznenia závažných komplikácií. V prípade infekcií musí byť podľa potreby zahájená antibiotická liečba.

Odporúča sa, aby pacientom liečeným kladribínom boli podávané ožiarené bunkové krvné komponenty/lieky, aby sa pri transfúzii zabránilo vzniku reakcie štepu proti hostiteľovi (Ta-GVHD).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

V súvislosti s kladribínom boli hlásené prípady PML vrátane smrteľných prípadov.

PML bola hlásená 6 mesiacov až niekoľko rokov po liečbe kladribínom. Niekoľko z týchto prípadov bolo spojených s dlhotrvajúcou lymfopéniou. Lekári by mali zvážiť PML pri diferenciálnej diagnóze u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi znakmi alebo symptómami.

Odporúčané posúdenie PML zahŕňa konzultáciu s neurológom, vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou a analýzu mozgovomiešneho moku na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (PCR, polymerase chain reaction) alebo biopsiu mozgu s testovaním na JCV. Negatívna PCR na prítomnosť JCV nevylučuje PML. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné vyšetrenie a posúdenie. Pacienti s podozrením na PML sa

nemajú ďalej liečiť kladribínom.

Sekundárne malignity

Liečba kladribínom je (podobne ako liečba inými analógmi nukleozidov) spojená s myelosupresiou a významnou a dlhodobou imunosupresiou. Liečba týmito látkami je spojená s výskytom sekundárnych malignít. Predpokladá sa, že u pacientov s vlasatobunkovou leukémiou vzniknú sekundárne malignity. Ich frekvencia je veľmi rozdielna, pohybuje sa od 2 % do 21 %. Najvyššie riziko je v období 2 rokov po diagnostikovaní s mediánom od 40 do 66 mesiacov. V období 5, 10 resp. 15 rokov po diagnostikovaní vlasatobunkovej leukémie dosahuje kumulatívna frekvencia ďalších malígnych afekcií 5 %, 10 – 12 %, resp. 13 – 14 %. Po liečbe kladribínom sa sekundárne malignity vyskytujú v 0 % až 9,5 % prípadov s mediánom doby sledovania 2,8 až 8,5 roka. Frekvencia sekundárnych malignít po liečbe kladribínom bola za obdobie 10 rokov u všetkých 232 pacientov s vlasatobunkovou leukémiou 3,4 %. Najvyšší výskyt sekundárnych malignít pri podávaní kladribínu bol 6,5 % s mediánom doby sledovania 8,4 roku. Preto sa musia pacienti liečení kladribínom pravidelne sledovať.

Hematologická toxicita

Počas prvého mesiaca po liečbe je myelosupresia najvýraznejšia a môže byť potrebná transfúzia červených krviniek alebo krvných doštičiek. Pacienti so symptómami útlmu kostnej drene musia byť liečení s opatrnosťou, pretože možno očakávať ďalšiu supresiu funkcie kostnej drene. U pacientov s aktívnymi alebo suspektnými infekciami sa musia starostlivo zvážiť riziká a prínosy liečby.

U pacientov so sprievodnou infiltráciou kostnej drene alebo po predchádzajúcej myelosupresívnej liečbe je zvýšené riziko závažnej myelotoxicity a dlhobodej imunosupresie. V takýchto prípadoch sa musí znížiť dávka a pacient sa musí pravidelne sledovať. Pancytopenia je zvyčajne reverzibilná a intenzita aplázie kostnej drene závisí od dávky. Počas liečby kladribínom a v priebehu 6 mesiacov po liečbe sa očakáva zvýšený výskyt oportúnnych infekcií. Počas liečby kladribínom a 2–4 mesiace po nej je nevyhnutné starostlivé a pravidelné sledovanie periférneho krvného obrazu, aby sa zistili potenciálne nežiaduce reakcie a následné komplikácie (anémia, neutropénia, trombocytopenia, infekcie, hemolýza alebo krvácanie) a aby sa sledovala hematologická regenerácia. U pacientov liečených na vlasatobunkovú leukémiu sa často vyskytuje horúčka neznámeho pôvodu, ktorá sa objavuje prevažne počas prvých 4 týždňov liečby.

Pôvod febrilných stavov sa musí vyšetriť vhodnými laboratórnymi a rádiologickými testami. Menej než tretina febrilných príhod je spojená s dokázanou infekciou. V prípade horúčky spôsobenej infekciami alebo agranulocytózou je indikovaná antibiotická liečba.

Zhoršená funkcia obličiek a pečene

Neexistujú údaje o použití kladribínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Klinické skúsenosti sú veľmi obmedzené a bezpečnosť kladribínu u týchto pacientov nie je dobre stanovená (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov so známou alebo suspektnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebná starostlivá liečba. U všetkých pacientov liečených kladribínom sa odporúča pravidelné hodnotenie funkcie obličiek a pečene podľa klinickej indikácie.

Starší pacienti

Starší pacienti majú byť liečení na základe individuálneho posúdenia a starostlivého sledovania krvného obrazu a renálnej a hepatálnej funkcie. Každý prípad vyžaduje individuálne posúdenie rizika (pozri časť 4.2).

Prevenencia syndrómu z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome)

U pacientov s vysokou nádorovou záťažou sa má 24 hodín pred začatím chemoterapie zahájiť profylaktická liečba alopurinolom s cieľom regulovať sérové hladiny kyseliny močovej a adekvátne alebo zvýšená hydratácia. Počas 2 týždňov sa odporúča denná perorálna dávka 100 mg alopurinolu. V prípade, že nahromadenie kyseliny močovej v sére prevyšuje normálnu hladinu, je možné zvýšiť dávku alopurinolu na 300 mg/deň.

Fertilita

Muži liečení kladribínom musia byť poučení, že nemajú splodiť dieťa do 3 mesiacov po ukončení

liečby a majú sa poradiť o kryoprezervácii spermií pred liečbou, pretože liečba kladribínom môže spôsobiť neplodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3)

Leuject obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kvôli potenciálnemu zvýšeniu hematologickej toxicity a supresie kostnej drene sa kladribín nesmie používať spolu s inými myelosupresívnymi liekmi. Vplyv kladribínu na účinok iných antineoplastík nebol pri testovaní *in vitro* (napr. doxorubicín, vinkristín, cytarabín, cyklofosfamid) a *in vivo* pozorovaný. Jedna *in vitro* štúdia však zistila skríženú rezistenciu medzi kladribínom a chlórmetínium-chloridom (chlormetínom); u cytarabínu jeden autor popísal *in vivo* krížovú reakciu bez straty aktivity.

V dôsledku podobného vnútrobunkového metabolizmu sa môže vyskytnúť krížová rezistencia s inými analógmi nukleozidov, napr. fludarabínom alebo 2'-deoxykoformycínom. Preto sa neodporúča súčasne podávať analógy nukleozidov a kladribín.

Bolo dokázané, že kortikosteroidy, podávané v kombinácii s kladribínom zvyšujú riziko závažných infekcií a preto by sa nemali podávať súčasne.

Keďže možno očakávať interakcie s liekmi, ktoré podliehajú vnútrobunkovej fosforylácii, napr. antivirotiká, alebo s inhibítormi príjmu adenosínu, neodporúča sa ich podávanie súčasne s kladribínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kladribín spôsobuje závažné vrodené chyby keď je podávaný počas gravidity. Štúdie na zvieratách a *in vitro* štúdie s ľudskými bunkovými líniami preukázali teratogenitu a mutagenitu kladribínu. Kladribín je kontraindikovaný počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby kladribínom a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke kladribínu. V prípade otehotnenia počas liečby kladribínom musí byť žena informovaná o potenciálnom ohrození plodu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kladribín vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti vážnych nežiaducich reakcií u dojčiat je laktácia počas liečby kladribínom a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke kladribínu kontraindikovaná.

Fertilita

Vplyv kladribínu na fertilitu u zvierat nebol študovaný. Avšak jedna štúdia toxicity, uskutočnená na opiciach druhu makak (*cynomolgus*) ukázala, že kladribín potláča dozrievanie rýchlo sa tvoriacich buniek vrátane testikulárnych buniek. Účinok kladribínu na fertilitu u ľudí nie je známy. Možno očakávať, že antineoplastiká ako kladribín, ktoré interferujú so syntézou DNA, RNA a proteínov budú mať nepriaznivý vplyv na gametogézu u ľudí (pozri časti 5.3).

Muži liečení kladribínom majú používať vhodnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej dávke Leujectu a majú sa poradiť o zamrazení spermií pred liečbou, pretože v dôsledku liečby kladribínom môže vzniknúť neplodnosť (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Leuject má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V prípade výskytu určitých nežiaducich reakcií s potenciálnym dopadom na výkonnosť (napr. závraty, veľmi časté; alebo ospalosť, ktorá sa môže prejaviť v dôsledku anémie, ktorá je veľmi častá) pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

K veľmi častým nežiaducim reakciám, ktoré boli pozorované počas troch najrelevantnejších klinických štúdií kladribínu u 279 pacientov liečených s rôznymi indikáciami a u 62 pacientov s vlasatobunkovou leukémiou (hairly cell leukémia, HCL) patrili myelosupresia, najmä závažná neutropénia (41 % (113/279), HCL 98 % (61/62)), silná trombocytopenia (21 % (58/279), HCL 50 % (31/62)) a silná anémia (14 % (21/150), HCL 55 % (34/62)), ako aj silná imunosupresia/lymfopénia (63 % (176/279), HCL 95 % (59/62)), infekcie (39 % (110/279), HCL 58 % (36/62)) a horúčka (až 64 %).

Kultivačne negatívna horúčka po liečbe kladribínom sa vyskytuje u 10–40 % pacientov s vlasatobunkovou leukémiou a zriedkavo sa vyskytuje u pacientov s inými neoplastickými poruchami. Kožné vyrážky (2 – 31 %) sa popisujú hlavne u pacientov s ďalšími súbežne podávanými liekmi, spôsobujúcimi vyrážky (antibiotiká a/alebo alopurinol). Počas liečby kladribínom boli popísané gastrointestinálne nežiaduce reakcie ako nauzea (5 – 28 %), zvracanie (1 – 13 %) a hnačka (3 – 12 %) a tiež únava (2 – 48 %), bolesti hlavy (1 – 23 %) a znížená chuť do jedla (1 – 22 %). Nie je pravdepodobné, že by kladribín spôsoboval alopeciu; počas liečby kladribínom bola u 4/523 pacientov pozorovaná mierna a prechodná alopecia trvajúca niekoľko dní, ale nedala sa jednoznačne pripísať kladribínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce účinky vymenované podľa kategórie frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Intenzita nežiaducich účinkov je uvedená v texte pod tabuľkou.

Infekcie a nákazy	Veľmi časté: infekcie* (napr. zápal pľúc*, septicémia*)
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté: sekundárne malignity* Zriedkavé: syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome)*
Poruchy krvného a lymfatického systému	Veľmi časté: pancytopenia/myelosupresia*, neutropénia, trombocytopenia, anémia, lymfopénia Menej časté: hemolytická anémia* Zriedkavé: hypereozinofília Veľmi zriedkavé: amyloidóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté: imunosupresia* Zriedkavé: reakcia štepu proti hostiteľovi*
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté: znížená chuť do jedla Menej časté: kachexia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesti hlavy, závraty Časté: nespavosť, úzkosť Menej časté: somnolencia, parestéza, letargia, polyneuropatia, zmätenosť, ataxia Zriedkavé: apoplexia, neurologické poruchy reči a prehĺtania Veľmi zriedkavé: depresia, epileptický záchvat
Očné poruchy	Menej časté: konjunktivitída Veľmi zriedkavé: blefaritída

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: tachykardia, srdcový šelest, hypotenzia, epistaxa, ischémia myokardu* Zriedkavé: zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení, dekompenzácia srdca
Poruchy ciev	Veľmi časté: purpura Časté: petechie, hemorágie* Menej časté: flebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté: abnormálne dychové ozvy, abnormálne hrudníkové ozvy, kašeľ Časté: zadýchavanie, intersticiálna infiltrácia pľúc väčšinou následkom infekčnej etiológie, mukozitída Menej časté: faryngitída Veľmi zriedkavé: embólia pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: nauzea, vracanie, zápcha, hnačka Časté: gastrointestinálne bolesti, plynatosť Zriedkavé: ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: reverzibilné, väčšinou mierne zvýšenie bilirubínu a transamináz Zriedkavé: zlyhanie pečene Veľmi zriedkavé: cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté: vyrážky, lokálny exantém, diaforéza Časté: pruritus, kožné bolesti, erytém, žihľavka Zriedkavé: Stevens-Johnsonov syndróm/Lyellov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: myalgia, artralgia, artritída, bolesti kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé: zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté: reakcie v mieste vpichu, horúčka, únava, triaška, asténia Časté: edém, malátnosť, bolesť

*pozri popisnú časť dole.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nehematologické nežiaduce reakcie

Závažnosť nehematologických nežiaducich reakcií je zvyčajne mierna až stredne závažná. Nevoľnosť sa zvyčajne nemusí liečiť antiemetikami. Nežiaduce reakcie súvisiace s kožou a podkožným tkanivom sú väčšinou mierne alebo stredne závažné a prechodné, zvyčajne vymiznú v rámci 30-dňového intervalu cyklu.

Krvný obraz

Keďže pacienti s aktívnou vlasatobunkovou leukémiou majú väčšinou zhoršený krvný obraz, najmä nízke počty neutrofilov, viac než 90 % prípadov má prechodnú závažnú neutropéniu ($< 1,0 \times 10^9/l$). Použitie hematopoetických rastových faktorov nezlepšuje regeneráciu počtu neutrofilov ani neznižuje výskyt horúčky. Závažné trombocytopénie ($< 50 \times 10^9/l$) sa pozorujú asi u 20 % až 30 % všetkých pacientov. Očakáva sa lymfocytopénia trvajúca niekoľko mesiacov a imunosupresia so zvýšeným rizikom výskytu infekcií. Regenerácia cytotoxických T-lymfocytov a NK-buniek trvá 3 až 12 mesiacov. Úplná regenerácia pomocných T-lymfocytov a B-lymfocytov sa predlžuje až na 2 roky. Kladribín indukuje silnú a dlhotrvajúcu redukciu CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytov. V súčasnosti nie sú k dispozícii skúsenosti s možnými dlhodobými následkami tejto imunosupresie.

Infekcie

Zriedka sa hlásila vážna dlhodobá lymfocytopénia, ktorú však nebolo možné dať do súvisu s neskoršími infekčnými komplikáciami. Veľmi častými závažnými komplikáciami, v niektorých prípadoch s fatálnymi následkami, sú oportúnne infekcie (napr. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listerióza, kandidóza, infekcia herpesvírusom, cytomegalovírusom a atypickými

mykobaktériami). Štyridsať percent pacientov liečených kladribínom v dávke 0,7 mg/kg telesnej hmotnosti na cyklus trpelo infekciami. Tieto boli v priemere vážnejšie než infekcie, ktoré sa prejavili u 27 % všetkých pacientov, ktorým bola podávaná redukovaná dávka 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti na cyklus. Štyridsaťtri percent pacientov s vlasatobunkovou leukémiou malo infekčné komplikácie pri štandardnom režime dávkovania. Jedna tretina týchto infekcií bola posúdená ako vážna (napr. septikémia, zápal pľúc). Hlásených bolo najmenej 10 prípadov s akútnou autoimúnnou hemolytickou anémiou. Všetci pacienti boli úspešne liečení kortikosteroidmi.

Zriedkavé závažné nežiaduce reakcie

Závažné nežiaduce reakcie ako ileus, závažné zlyhanie pečene, zlyhanie obličiek, zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení, dekompenzácia srdca, apoplexia, neurologické poruchy reči a prehltnutia, syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome) s akútnym zlyhaním obličiek, transfúzna reakcia štepu proti hostiteľovi, Stevens–Johnsonov syndróm/Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza), hemolytická anémia, hypereozinofília (s erytematóznymi kožnými vyrážkami, pruritom a edémom tváre) sú zriedkavé.

Fatálne následky

Väčšina úmrtí spojených s týmto liekom nastáva v dôsledku infekčných komplikácií. Iné zriedkavé prípady s fatálnym koncom, popísané v súvislosti s chemoterapiou kladribínom boli sekundárne malignity, cerebro- a kardiovaskulárne infarkty, reakcie štepu proti hostiteľovi spôsobené početnými transfúziami neožiarenej krvi, syndróm z rozpadu nádoru s hyperurikémiou, metabolická acidóza a akútne zlyhanie obličiek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Často pozorovanými symptómami predávkovania sú nauzea, vracanie, hnačka, závažný útlm kostnej drene (vrátane anémie, trombocytopénie, leukopénie a agranulocytózy), akútna obličková nedostatočnosť ako aj ireverzibilné neurotoxické stavy (paraparéza/quadriparéza), Guillain-Barrého syndróm and Brown-Séquardov syndróm. Akútne ireverzibilné neurotoxické a nefrotoxické stavy boli popísané u individuálnych pacientov liečených dávkou, ktorá bola ≥ 4 -krát vyššia než dávkovanie odporúčané pre vlasatobunkovú leukémiu.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Indikovaná liečba predávkovania kladribínom zahŕňa okamžité prerušenie liečby, starostlivé sledovanie a prijatie vhodných podporných opatrení (transfúzia krvi, dialýza, hemofiltrácia, protiinfekčná liečba, atď.). Pacienti, ktorí dostali nadmernú dávku kladribínu majú byť hematologicky sledovaní aspoň počas štyroch týždňov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: purínové analógy, ATC kód: L01BB04

Kladribín je analóg purínového nukleozidu, ktorý pôsobí ako antimetabolit. Jediná substitúcia vodíka za chlór v polohe 2 odlišuje kladribín od jeho prirodzeného náprotivku 2'-deoxyadenozínu a robí molekulu odolnou voči deaminácii adenozyndeaminázou.

Mechanizmus účinku

Kladribín je proliečivo (prodrug), ktoré je po parenterálnom podaní rýchlo prijímané bunkami a je deoxycytidín kinázou (dCK) intracelulárne fosforylované na aktívny nukleotid 2-

chlorodeoxyadenozín-5'-trifosfát (CdATP). Hromadenie aktívneho CdATP sa pozoruje prevažne v bunkách s vysokou aktivitou dCK a nízkou aktivitou deoxynukleotidázy, najmä v lymfocytoch a iných hematopoetických bunkách. Cytotoxicita kladribínu je závislá na dávke. Zdá sa, že nehematologické tkanivá nie sú postihnuté, čo vysvetľuje nízky výskyt nehematopoetickej toxicity kladribínu.

Na rozdiel od iných analógov nukleozidov je kladribín toxický v rýchlo proliferujúcich bunkách ako aj v odpočívajúcich bunkách. V bunkových líniách solídnych nádorov nebol pozorovaný cytotoxický účinok kladribínu. Mechanizmus účinku kladribínu sa pripisuje inkorporácii CdATP do závitnice DNA: syntéza novej DNA v deliacich sa bunkách je blokována a opravný mechanizmus DNA je inhibovaný, čo má za následok hromadenie zlomov závitnice DNA a zníženie koncentrácie NAD (nikotínamid adenín dinukleotid) a ATP dokonca aj v odpočívajúcich bunkách. Okrem toho CdATP inhibuje ribonukleotid reduktázu, enzým, ktorý je zodpovedný za konverziu ribonukleotidov na deoxyribonukleotidy. Bunková smrť nastáva v dôsledku nedostatku energie a apoptózy.

Klinická účinnosť

Počas klinického skúšania subkutánne podávaného kladribínu bolo liečených 63 pacientov s vlasatobunkovou leukémiou (33 novo diagnostikovaných pacientov a 30 pacientov s recidívou alebo progresiou choroby). Celková odpoveď bola 97 % s dlhodobou remisiou, pričom 73 % pacientov zotrvalo v úplnej remisii po štyroch rokoch sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po parenterálnom podaní kladribín preukazuje úplnú biologickú dostupnosť; priemerná plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie oproti času (AUC) po kontinuálnej alebo prerušovanej 2-hodinovej intravenózne infúzii a po subkutánnej injekcii je porovnateľná.

Distribúcia

Po subkutánnej bolusovej injekcii v dávke 0,14 mg/kg kladribínu sa $C_{\max}$ 91 ng/ml dosahuje v priemere už po 20 minútach. V ďalšej štúdii, používajúcej dávku 0,10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň maximálna koncentrácia $C_{\max}$ v plazme po intravenózne infúzii dosiahla 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 hodín) v porovnaní s 51 ng/ml po subkutánnej bolusovej injekcii ($t_{\max}$: 25 minút).

Intracelulárna koncentrácia kladribínu prevyšuje jeho plazmatickú koncentráciu 128 až 375-krát.

Priemerný objem distribúcie kladribínu je 9,2 l/kg. Viazanie kladribínu plazmatickými bielkovinami je v priemere 25 %, s veľkou interindividuálnou variáciou (5 – 50 %).

Biotransformácia

Proliečivo (prodrug) kladribín sa metabolizuje vnútrobunkovo, prevažne deoxycytidín kinázou na 2-chlorodeoxyadenozín-5'-monofosfát, ktorý je nukleozid monofosfát kinázou ďalej fosforylovaný na difosfát a nukleozid difosfát kinázou na aktívny metabolit 2-chlorodeoxyadenozín-5'-trifosfát (CdATP).

Eliminácia

Farmakokinetické štúdie u ľudí ukázali, že krivka plazmatickej koncentrácie kladribínu vyhovuje 2- alebo 3-kompartmentovému modelu s α - a β -polčasom v priemere 35 minút resp. 6,7 hodiny. Biexponenciálny pokles sérových koncentrácií kladribínu po subkutánnej bolusovej injekcii je porovnateľný s parametrami eliminácie po 2-hodinovej intravenózne infúzii s počiatočným polčasom 2 hodiny, resp. terminálnym polčasom 11 hodín. Čas intracelulárnej retencie nukleotidov kladribínu *in vivo* je jasne proťahovaný v porovnaní s časom retencie v plazme: v leukemických bunkách boli namerané polčasy $t_{1/2}$ spočiatku 15 hodín a následne viac ako 30 hodín.

Kladribín je eliminovaný hlavne obličkami. Vylúčenie nemetabolizovaného kladribínu obličkami nastáva do 24 hodín a predstavuje 15 % dávky po 2-hodinovej intravenózne aplikácii, resp. 18 %

dávky po subkutánnom podaní. Osud zvyšku nie je známy. Priemerný plazmatický klírens dosahuje pri dávke 0,10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň po intravenóznejs infúzii 794 ml/min a po subkutánnej bolusovej injekcii 814 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Zhoršená funkcia obličiek a pečene

Neexistujú štúdie s použitím kladribínu u pacientov s poruchami obličiek alebo pečene (pozri tiež časť 4.2 a časť 4.4). Klinické skúsenosti sú veľmi obmedzené a bezpečnosť kladribínu u týchto pacientov nie je dostatočne stanovená. Leuject je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou renálnych funkcií alebo stredne závažnou až závažnou poruchou hepatálnych funkcií (pozri časť 4.3).

Použitie u detí

Použitie kladribínu u detí nebolo skúmané (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Skúsenosti s pacientami staršími ako 65 rokov sú obmedzené. Starší pacienti by mali byť liečení na základe individuálneho posúdenia a starostlivého sledovania krvných obrazov a renálnych a hepatálnych funkcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kladribín je mierne akútne toxický pre myši, s LD₅₀ 150 mg/kg pri intraperitoneálnom podaní.

V štúdiách s opicami druhu cynomolgus, ktoré dostávali 7- a 14-dňovú kontinuálnu intravenóznú infúziu, boli cieľovými orgánmi imunitný systém ($\geq 0,3$ mg/kg/deň), kostná dreň, koža, sliznice, nervový systém, semenníky ($\geq 0,6$ mg/kg/deň) a obličky (≥ 1 mg/kg/deň). Ak výsledky neboli fatálne, ukazovali, že väčšina alebo všetky tieto účinky by po ukončení expozície boli pomaly reverzibilné.

Kladribín je teratogénny u myši (pri dávke 1,5 – 3,0 mg/kg/deň, podanej na 6. – 15. deň gravidity). Vplyv na osifikáciu sterna bol pozorovaný pri dávke 1,5 a 3,0 mg/kg/deň. Zvýšená resorpcia, redukovaná veľkosť živo narodených mláďat, znížená hmotnosť plodu a zvýšený výskyt fetálnych malformácií hlavy, trupu a končatín boli pozorované pri dávke 3,0 mg/kg/deň. U králikov je kladribín teratogénny pri dávke 3,0 mg/kg/deň (podanej na 7. – 19. deň gravidity). Pri tejto dávke boli pozorované ťažké anomálie končatín ako aj významné zníženie priemernej hmotnosti plodu. Znížená osifikácia bola pozorovaná pri 1,0 mg/kg/deň.

Karcinogenéza/mutagenéza

Dlhodobé štúdie na zvieratách s cieľom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu kladribínu neboli uskutočnené. Na základe dostupných údajov nie je možné vyhodnotiť karcinogénne riziko kladribínu pre ľudí.

Kladribín je cytotoxické liečivo, ktorý je mutagénny pre kultivované bunky cicavcov. Kladribín sa začleňuje do reťazcov DNA a inhibuje syntézu a opravu DNA. Expozícia kladribínu indukuje fragmentáciu DNA a bunkovú smrť v koncentráciách v rozmedzí od 5 nM do 20 μ M v rôznych normálnych a leukemických bunkách a bunkových líniiach.

Fertilita

Vplyv kladribínu na fertilitu u zvierat nebol študovaný. Avšak jedna štúdia toxicity, uskutočnená na opiciach druhu cynomolgus ukázala, že kladribín potláča dozrievanie rýchlo sa tvoriacich buniek, vrátane testikulárnych buniek. Účinok kladribínu na fertilitu u ľudí nie je známy. Možno očakávať, že antineoplastiká ako kladribín, ktoré interferujú so syntézou DNA, RNA a proteínov budú mať nepriaznivý vplyv na gametogénu u ľudí (pozri časti 4.4 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Leuject sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Z mikrobiologického hľadiska, ak otvorenie nevylučuje riziko mikrobiologickej kontaminácie, sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s gumenou zátkou (bromobutyl) a hliníkové vyklápacie viečko.

Balenia obsahujú 1 alebo 5 injekčných liekoviek, z ktorých každá obsahuje 5 ml roztoku. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musí sa dodržiavať správny postup zaobchádzania s antineoplastickými liekmi a postup ich likvidácie. S cytotoxickými liekmi sa musí zaobchádzať opatrne. Zabráňte kontaktu gravidných žien s týmito liekmi.

Pri zaobchádzaní s Leujectom a jeho podávaní sa odporúča použitie jednorazových rukavíc a ochranného odevu. Ak dôjde ku kontaktu Leujectu s pokožkou alebo sliznicou, postihnutý povrch ihneď opláchnite veľkým množstvom vody.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby.

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

44/0142/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025