

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leuject, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg kladrybiny.  
Każda fiolka zawiera 10 mg kladrybiny w 5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Leuject jest wskazany w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Leuject powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w chemioterapii nowotworów.

##### Dawkowanie

Zalecane dawkowanie w białaczce włochatokomórkowej obejmuje pojedynczy cykl podawania produktu leczniczego Leuject w postaci wstrzyknięć podskórnych przez 5 kolejnych dni, w dawce dobowej 0,14 mg/kg masy ciała.

Nie zaleca się odchylenia od opisanego dawkowania.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Leczenie pacjentów w podeszłym wieku należy ustalić indywidualnie i kontrolować uważnie morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Wymagana jest indywidualna ocena ryzyka dla każdego przypadku (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma danych dotyczących stosowania Leuject u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Podawanie produktu leczniczego Leuject jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min) albo z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $> 6$  punktów wg skali Child–Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Leuject jest przeciwwskazane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Leuject jest dostarczany jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań. Zalecaną dawkę pobiera się bezpośrednio strzykawką i wstrzykuje się bez rozcieńczania jako wstrzyknięcie podskórne (bolus). Produkt leczniczy Leuject należy przed podaniem skontrolować wzrokowo w kierunku obecności cząstek i zmian barwy. Przed podaniem produkt leczniczy Leuject należy ogrzać do temperatury pokojowej.

### *Samodzielne podawanie przez pacjenta*

Produkt leczniczy Leuject może być samodzielnie podawany przez pacjenta. Pacjenci muszą być odpowiednio poinstruowani i przeszkoleni. Szczegółowe instrukcje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i laktacja.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat.

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min) albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby ( $> 6$  punktów wg skali Child–Pugh) (patrz też punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu hamującym czynność szpiku kostnego.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Kładrybina jest lekiem przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym mogącym wywołać znaczne toksyczne działania niepożądane, takie jak mielo- i immunosupresja, długotrwała limfocytopenia, oraz zakażenia oportunistyczne. Pacjentów leczonych kładrybiną należy starannie kontrolować w kierunku objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Zalecana jest szczególna ostrożność oraz ocena ryzyka/korzyści, gdy rozważane jest zastosowanie kładrybiny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, jawną niewydolnością lub naciekiem szpiku kostnego, uprzednio leczonych lekami mielosupresyjnymi, jak również u pacjentów z podejrzaną lub jawną niewydolnością nerek lub wątroby. Pacjentów z czynnym zakażeniem należy leczyć z powodu towarzyszącej choroby przed wdrożeniem leczenia kładrybiną. Pomimo że, przed leczeniem kładrybiną, generalnie nie zaleca się profilaktyki przeciwnożywej, może ona być korzystna u pacjentów z upośledzeniem czynności układu odpornościowego lub u pacjentów z wcześniej występującą agranulocytozą.

W przypadku wystąpienia ciężkiej toksyczności, lekarz powinien wziąć pod uwagę opóźnienie lub przerwanie podawania produktu leczniczego aż do ustąpienia ciężkich powikłań. W przypadku zakażeń należy podjąć wymagane leczenie antybiotykowe.

Zaleca się, aby pacjenci przyjmujący kładrybinę otrzymywali naświetlane produkty krwiopochodne/składniki krwi zawierające komórki krwi, aby zapobiec wystąpieniu reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Transfusion-related graft-versus-host disease*, Ta-GVHD).

### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

Po podawaniu kładrybiny obserwowano przypadki PML, w tym prowadzące do zgonu. Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię notowano od 6 miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia kładrybiną. W niektórych z tych przypadków stwierdzano ich związek z długotrwałą limfopenią.

Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów, u których dojdzie do pojawienia się nowych lub pogorszenia już występujących podmiotowych lub przedmiotowych objawów neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych.

Sugerowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizę płynu mózgowo-rdzeniowego pod względem zawartości DNA wirusa JC (ang. *JC virus*, JCV) metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku zakażenia JCV. Ujemny wynik badania PCR JCV nie wyklucza PML. Jeśli nie będzie możliwe postawienie alternatywnego rozpoznania, może być uzasadnione wykonanie dodatkowych badań kontrolnych i oceny. Jeśli u pacjenta podejrzewa się PML, nie należy go dalej leczyć kładrybiną.

#### Nowotwory wtórne

Tak jak w przypadku innych analogów nukleozydowych, leczenie kładrybiną wiąże się z zahamowaniem czynności szpiku kostnego oraz silną i długotrwałą immunosupresją. Leczenie tymi lekami związane jest z występowaniem wtórnych nowotworów. U pacjentów z białaczką włochatokomórkową mogą wystąpić nowotwory wtórne. Częstość ich występowania jest bardzo zmienna i wynosi od 2% do 21%. Maksymalne ryzyko wystąpienia jest obserwowane po 2 latach od chwili rozpoznania, z medianą pomiędzy 40 a 66 miesiącami. Skumulowane częstości wystąpienia drugiego nowotworu wynoszą: 5%, 10–12% i 13–14% po odpowiednio 5, 10 i 15 latach od rozpoznania białaczki włochatokomórkowej. Po leczeniu kładrybiną częstość drugiego nowotworu wynosi 0–9,5% w średnim okresie obserwacji 2,8–8,5 lat. Częstość drugiego nowotworu po leczeniu kładrybiną wynosiła 3,4% u wszystkich 232 pacjentów z białaczką włochatokomórkową leczonych w ciągu 10 lat. Największa częstość występowania drugiego nowotworu po leczeniu kładrybiną wynosiła 6,5% po medianie obserwacji trwającej 8,4 roku. Dlatego pacjenci leczeni kładrybiną powinni być regularnie monitorowani.

#### Toksyczność hematologiczna

W czasie pierwszego miesiąca po leczeniu zahamowanie czynności szpiku jest najbardziej widoczne i może być konieczne przetaczanie produktów czerwonych krwinek lub płytkowych. Pacjenci z objawami załamania czynności szpiku kostnego powinni być leczeni ostrożnie, gdyż należy się spodziewać dalszego zahamowania czynności szpiku kostnego.

Należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne u pacjentów z czynnymi bądź spodziewanymi zakażeniami. Ryzyko ciężkiej mielotoksyczności i długotrwałej immunosupresji wzrasta u pacjentów z białaczkowymi naciekami szpiku kostnego lub leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi. W tych przypadkach jest wymagane zmniejszenie dawki produktu leczniczego i regularne monitorowanie pacjentów. Pancytopenia zazwyczaj jest odwracalna, natomiast intensywność aplazji szpiku kostnego jest zależna od dawki. Zarówno podczas leczenia, jak i przez 6 miesięcy po leczeniu kładrybiną należy się spodziewać zwiększonej częstości występowania zakażeń oportunistycznych. Podstawowe znaczenie ma uważne i regularne monitorowanie obrazu krwi obwodowej zarówno podczas leczenia, jak i w okresie 2 do 4 miesięcy po leczeniu kładrybiną w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych i wynikających z nich powikłań (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, zakażenia, hemoliza lub krwawienia), oraz w celu badania poprawy hematologicznej. U pacjentów leczonych z powodu białaczki włochatokomórkowej często występuje gorączka o nieznanym przyczynie, która zazwyczaj jest obserwowana w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia. Przyczynę gorączki należy zbadać używając odpowiednich testów laboratoryjnych i radiologicznych. Z udokumentowanym zakażeniem jest związanych mniej niż jedna trzecia przypadków gorączki. W przypadku gorączki związanej z zakażeniami lub agranulocytozą, wskazane jest leczenie antybiotykami.

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania kładrybiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Doświadczenie kliniczne jest bardzo ograniczone i bezpieczeństwo stosowania kładrybiny u tych pacjentów nie zostało dobrze zbadane (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby konieczna jest ostrożność podczas leczenia. U wszystkich pacjentów leczonych kładrybiną zaleca się okresowe badanie czynności nerek i wątroby w miarę potrzeby klinicznej.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku należy ustalić indywidualnie i monitorować uważnie zarówno morfologię krwi, jak i czynność nerek i wątroby. Konieczna jest indywidualna ocena ryzyka dla każdego przypadku (patrz punkt 4.2).

### Zapobieganie zespołowi rozpadu guza

U pacjentów z dużą masą nowotworu należy, w celu kontroli stężeń kwasu moczowego w surowicy, 24 godziny przed rozpoczęciem chemioterapii, wdrożyć profilaktyczne leczenie allopurynolem wraz z adekwatnym lub zwiększonym nawadnianiem. Zaleca się dobową dawkę doustną 100 mg allopurynolu przez 2 tygodnie. W przypadku kumulacji kwasu moczowego w surowicy, przekraczającej granicę normy, można zwiększyć dawkę allopurynolu do 300 mg na dobę.

### Płodność

Mężczyzn leczonych kładrybiną należy poinstruować, aby nie spłodzili dziecka przez co najmniej 3 miesiące po leczeniu oraz aby zasięgnęli porady dotyczącej możliwości pobrania przed leczeniem nasienia do przechowywania w stanie zamrożonym z uwagi na możliwą bezpłodność z powodu leczenia kładrybiną (patrz punkty 4.6 i 5.3).

### Produkt leczniczy Leuject zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Z uwagi na potencjalne zwiększenie toksyczności hematologicznej i zahamowania czynności szpiku kostnego, nie wolno stosować kładrybiny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu mielosupresyjnym. Nie obserwowano wpływu kładrybiny na aktywność innych leków przeciwnowotworowych *in vitro* (np. dokсорubicyna, winkrystyna, cytarabina czy cyklofosfamid) ani *in vivo*. Jednak jedno badanie *in vitro* uwidoczniało oporność krzyżową pomiędzy kładrybiną a iperytem azotowym (chlormetyną); jeden z autorów opisał także reakcję krzyżową *in vivo* z cytarabiną bez zmniejszenia aktywności.

Z uwagi na podobny metabolizm wewnątrzkomórkowy, możliwa jest oporność krzyżowa z innymi analogami nukleozydowymi, takimi jak fludarabina lub 2'-deoksykoformycyna. Dlatego jednoczesne podawanie analogów nukleozydowych z kładrybiną nie jest zalecane.

Wykazano, że kortykosteroidy zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, gdy są stosowane w skojarzeniu z kładrybiną, i nie należy ich stosować w leczeniu jednoczesnym z kładrybiną. Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi podlegającymi fosforylacji wewnątrzkomórkowej, takimi jak leki przeciwwirusowe, lub inhibitorami wychwytu adenozyiny, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania ich z kładrybiną.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Kładrybina stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Badania na zwierzętach oraz badania *in vitro* na liniach komórek ludzkich wykazały właściwości teratogenne i mutagenne kładrybiny. Kładrybina jest przeciwwskazana do stosowania w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia kładrybiną i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce kładrybiny. W przypadku zajścia pacjentki w ciążę podczas leczenia kładrybiną należy poinformować pacjentkę o istniejącym ryzyku dla płodu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kładrybina przenika do mleka ludzkiego. Z uwagi na możliwe ciężkie działania niepożądane u dzieci karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia

kladrybiną i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce kladrybiny.

#### Płodność

Nie badano wpływu kladrybiny na płodność zwierząt. Jednak badanie toksyczności przeprowadzone na małpach cynomolgus wykazało, że kladrybina hamuje dojrzewanie komórek szybko dzielących się, włącznie z komórkami jąder. Działanie na płodność ludzi nie jest znane. Należy się spodziewać, że leki przeciwnowotworowe, takie jak kladrybina, działające na DNA, RNA i syntezę białek, mogą wywierać niepożądane działania na gametogenezę u ludzi (patrz punkt 5.3).

Mężczyźni leczeni kladrybiną powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia kladrybiną i przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej dawce kladrybiny oraz zasięgnąć porady dotyczącej możliwości pobrania przed leczeniem nasienia do przechowywania w stanie zamrożonym z uwagi na możliwą bezpłodność z powodu leczenia kladrybiną (patrz punkt 4.4).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Leuject wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych z możliwym wpływem na sprawność (np. senności, bardzo często, lub zawrotów głowy, które mogą wystąpić z powodu anemii, która jest bardzo częsta) należy poinstruować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bardzo częste działania niepożądane - obserwowane w czasie trzech najbardziej istotnych badań klinicznych kladrybiny, przeprowadzonych u 279 pacjentów leczonych z powodu różnych wskazań oraz u 62 pacjentów leczonych z powodu białaczki włochatokomórkowej (HCL) - obejmowały mielosupresję, zwłaszcza ciężką neutropenię (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), ciężką trombocytopenię (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) oraz ciężką anemię (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), a także ciężką immunosupresję/limfocytopenię (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), zakażenia (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) i gorączkę (do 64%).

Gorączka z ujemnymi wynikami posiewów po leczeniu kladrybiną występuje u 10–40% pacjentów z białaczką włochatokomórkową i jest rzadko obserwowana u pacjentów z innymi chorobami nowotworowymi. Wysypki skórne (2-31%) opisywano głównie u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze o znanej zdolności wywoływania wysypek [antybiotyki i (lub) allopurynol]. W trakcie leczenia kladrybiną obserwowano działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak nudności (5-28%), wymioty (1-13%) oraz biegunka (3-12%), podobnie jak uczucie zmęczenia (2-48%), ból głowy (1-23%) i zmniejszenie łaknienia (1-22%). Kladrybina nie powinna wywoływać wypadania włosów; obserwowano łagodne i przemijające wypadanie włosów przez kilka dni u 4/523 pacjentów podczas leczenia, jednak objaw ten nie był jednoznacznie związany z kladrybiną.

##### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Obserwowane objawy niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. Częstość objawów określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ciężkość objawów określono w tekście poniższej tabeli.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenia* (np. zapalenie płuc*, posocznica*)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często: nowotwory wtórne* Rzadko: zespół lizy guza

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: pancytopenia/mielosupresja*, neutropenia, trombocytopenia, anemia, limfopenia Niezbyt często: niedokrwistość hemolityczna* Rzadko: hipereozynofilia Bardzo rzadko: skrobiawica
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: immunosupresja* Rzadko: choroba <i>graft-versus-host</i> *
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zmniejszenie łaknienia Niezbyt często: kacheksja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy Często: bezsenność, lęk Niezbyt często: senność, parestezje, letarg, polineuropatia, splątanie, ataksja Rzadko: udar mózgu, zaburzenia układu nerwowego, takie jak zaburzenia połykania i mowy Bardzo rzadko: depresja, drgawki padaczkowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często: zapalenie spojówek Bardzo rzadko: zapalenie powiek
Zaburzenia serca	Często: tachykardia, szmer sercowy, niedociśnienie, krwawienie z nosa, niedokrwienie mięśnia sercowego* Rzadko: niewydolność serca, migotanie przedsionków, niewyrównana niewydolność serca
Zaburzenia naczyń:	Bardzo często: plamica Często: wybroczyny, krwawienia* Niezbyt często: zapalenie żyły
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często: nieprawidłowe odgłosy oddechowe, nieprawidłowe odgłosy osłuchowe, kaszel Często: płytki oddech, nacieki śródmiąższowe w płucach - zwykle spowodowane zakażeniem, zapalenie błon śluzowych Niezbyt często: zapalenie gardła Bardzo rzadko: zatory płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: nudności, wymioty, zaparcia, biegunka Często: ból brzucha, wzdęcie Rzadko: niedrożność jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: odwracalne i najczęściej łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz Rzadko: niewydolność wątroby Bardzo rzadko: zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: wysypka, ograniczona osutka, nadmierna potliwość Często: świąd, ból skóry, rumień, pokrzywka Rzadko: zespół Stevens-Johnsona/zespół Lyella
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból mięśni, ból stawów, zapalenie stawów, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie Często: obrzęk, złe samopoczucie, ból

\*patrz część opisowa poniżej.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Działania niepożądane niehematologiczne*

Działania niepożądane niehematologiczne mają na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane. Leczenie nudności lekami przeciwwymiotnymi zazwyczaj nie jest konieczne. Reakcje niepożądane dotyczące

skóry i tkanki podskórnej są najczęściej łagodne lub umiarkowane i przemijające, zazwyczaj ustępują w ciągu 30 dni.

### *Morfologia*

Ponieważ pacjenci z czynną białaczką włochatokomórkową najczęściej mają małe wartości wyników morfologii, szczególnie zaś małą liczbę neutrofilii, w ponad 90% przypadków występuje ciężka neutropenia ( $< 1,0 \times 10^9/L$ ). Zastosowanie czynników wzrostu linii szpiku nie powoduje poprawy liczby neutrofilii ani nie zmniejsza częstości występowania gorączki. Ciężkie trombocytopenie ( $< 50 \times 10^9/L$ ) obserwowano u około 20–30% wszystkich pacjentów. Należy się spodziewać limfocytopenii trwającej kilka miesięcy oraz immunosupresji ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Odtworzenie cytotoksycznych limfocytów T i naturalnych komórek-zabójców występuje w ciągu 3 do 12 miesięcy. Całkowite odtworzenie komórek T-helper i limfocytów B występuje najpóźniej po 2 latach. Kładrybina powoduje ciężkie i przedłużone zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ oraz CD8+. Obecnie nie są znane dane o możliwych długookresowych skutkach tej immunosupresji.

### *Zakażenia*

Obserwowano rzadko przypadki ciężkich, długotrwałych limfocytopenii, które jednak nie wiązały się z późnymi powikłaniami zakaźnymi. Bardzo częstymi ciężkimi powikłaniami (w niektórych przypadkach skutkującymi zgonem) są zakażenia oportunistyczne (np. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, wirusy *Herpes*, *Cytomegalovirus* oraz prątki atypowe). Zakażenia występują u 40% pacjentów leczonych kładrybiną w dawce 0,7 mg/kilogram masy ciała (kg mc.) na cykl leczenia. Zwykle są one cięższe niż zakażenia obserwowane u 27% wszystkich pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę 0,5 mg/kg mc. na cykl. Czterdzieści trzy procent pacjentów z białaczką włochatokomórkową doświadcza powikłań zakaźnych po standardowym schemacie dawkowania leku. Jedna trzecia tych zakażeń to przypadki ciężkie (np. posocznica, zapalenie płuc). Zgłoszono co najmniej 10 przypadków ostrej niedokrwistości hemolitycznej pochodzenia autoimmunologicznego. U wszystkich pacjentów uzyskano korzystny wynik leczenia kortykosteroidami.

### *Rzadkie ciężkie działania niepożądane*

Ciężkie działania niepożądane, takie jak niedrożność jelit, ciężka niewydolność wątroby, niewydolność nerek, niewydolność serca, migotanie przedsionków, niewyrównana niewydolność serca, udar mózgu, zaburzenia układu nerwowego, takie jak zaburzenia połykania i mowy, zespół lizy nowotworu z ostrą niewydolnością nerek, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) związana z przetoczeniem, zespół Stevens-Johnsona/zespół Lyella (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), niedokrwistość hemolityczna oraz eozynofilia (z wysypką rumieniową, świądem i obrzękiem twarzy), są rzadkie.

### *Skutek śmiertelny*

Większość przypadków zgonów związanych z podawaniem produktu leczniczego wynika z powikłań zakaźnych. Pozostałe przypadki powikłań ze skutkiem śmiertelnym obserwowane z związku z chemioterapią kładrybiną to nowotwory wtórne, zawały mózgowe i sercowo-naczyniowe, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi spowodowana przez liczne przetoczenia nienapromienianej krwi, oraz zespół lizy guza z hiperurykemią, kwasicą metaboliczną i ostrą niewydolnością nerek.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Często obserwowane objawy przedawkowania to nudności, wymioty, biegunka, ciężkie załamanie czynności szpiku kostnego (z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią i agranulocytozą), ostra niewydolność nerek i nieodwracalna toksyczność neurologiczna (niedowład kończyn dolnych/niedowład czterokończynowy), zespół Guillain-Barré'go oraz zespół Brown-Séquard'a. Ostre nieprzemijające objawy neuro- i nefrotoksyczności obserwowano u pojedynczych pacjentów leczonych dawką 4-krotnie (lub więcej) większą niż dawka zalecana w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

Nie istnieje specyficzna odtrutka. W skład leczenia przedawkowania kładrybiny wchodzi: natychmiastowe zaprzestanie podawania leku, uważna obserwacja oraz wdrożenie odpowiednich środków podtrzymujących (przetoczenia krwi, dializa, hemofiltracja, leczenie przeciwinfekcyjne itd.). Pacjenci, którzy otrzymali zbyt dużą dawkę kładrybiny, powinni podlegać monitorowaniu hematologicznemu przez co najmniej cztery tygodnie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi purynowe, kod ATC: L01BB04

Kładrybina jest nukleozydem purynowym o działaniu antymetabolitu. Pojedyncza substytucja atomu wodoru w miejsce atomu chloru w pozycji 2 odróżnia kładrybinę od jej substancji macierzystej 2'-deoksyadenozyny i powoduje odporność cząsteczki na deaminację przez deaminazę adenozynową.

#### Mechanizm działania

Kładrybina jest prolekiem wchłanianym szybko przez komórki po podaniu pozajelitowym, ulegającym fosforylacji wewnątrzkomórkowej do czynnego nukleotydu 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę deoksycytydynową (dCK). Nagromadzenie aktywnej CdATP jest obserwowane głównie w komórkach z dużą aktywnością dCK i niewielką aktywnością deoksynukleotyduazy, szczególnie w limfocytach i innych komórkach układu krwiotwórczego. Cytotoksyczność kładrybiny jest zależna od dawki. Tkanki niehematologiczne pozostają prawdopodobnie nienaruszone, co wyjaśnia niewielką częstość działań toksycznych pozaszpikowych kładrybiny.

W odróżnieniu od innych analogów nukleozydowych, kładrybina jest toksyczna dla komórek szybko dzielących się oraz dla komórek w stanie spoczynku. Nie obserwowano działań cytotoksycznych kładrybiny w liniach komórkowych guzów litych. Mechanizm działania kładrybiny przypisuje się włączaniu CdATP do łańcuchów DNA: synteza nowego DNA w komórkach dzielących się ulega zablokowaniu, a mechanizm naprawy DNA jest hamowany, co skutkuje nagromadzeniem pęknięć łańcucha DNA i zmniejszeniem stężenia NAD (dinukleotydu nikotynamidoadeninowego) oraz ATP nawet w komórkach spoczynkowych. Ponadto, CdATP hamuje reduktazę rybonukleotydu, enzym odpowiedzialny za przekształcanie rybonukleotydu do deoksyrybonukleotydu. Śmierć komórki następuje w wyniku utraty energii i apoptozy.

#### Skuteczność kliniczna

W badaniu klinicznym z kładrybiną podawaną podskórnie leczeniu poddano 63 pacjentów z białaczką włochatokomórkową (33 pacjentów nowo zdiagnozowanych i 30 pacjentów z nawracającą lub postępującą chorobą). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 97% z długotrwałą remisją, z 73% pacjentów w całkowitej remisji po okresie obserwacji wynoszącym cztery lata.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Kladrybina wykazuje całkowitą biodostępność po podaniu pozajelitowym; średnie pole pod krzywą stężenia w osoczu względem czasu (AUC) uzyskane po ciągłej lub przerywanej infuzji dwugodzinnej jest porównywalne z wartością AUC po wstrzyknięciu podskórnym.

### Dystrybucja

Po wstrzyknięciu podskórnym (bolus) dawki kladrybiny 0,14 mg/kg mc., maksymalne stężenie osoczowe  $C_{max}$  wynoszące 91 ng/ml jest osiągnięte zwykle już po 20 minutach. W innym badaniu, oceniającym dawkę 0,10 mg/kg mc. na dobę, maksymalne stężenie osoczowe  $C_{max}$  po ciągłej infuzji dożylniej wynosiło 5,1 ng/ml ( $t_{max}$ : 12 godzin), w porównaniu do 51 ng/ml po wstrzyknięciu podskórnym w bolusie ( $t_{max}$ : 25 minut).

Stężenia wewnątrzkomórkowe kladrybiny przewyższają jej stężenia w osoczu od 128 do 375 razy.

Średnia objętość dystrybucji kladrybiny wynosi 9,2 L/kg. Wiązanie kladrybiny przez białka osocza wynosi średnio 25%, z szerokim zakresem zmienności osobniczej (5–50%).

### Metabolizm

Prekursor kladrybiny jest metabolizowany wewnątrzkomórkowo, głównie przez kinazę deoksycytidynową do 5'-monofosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny, dalej ulegającego fosforylacji do difosforanu przez kinazę nukleozydomonofosforanową oraz do metabolitu czynnego 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę nukleozydodifosforanową.

### Eliminacja

Badania farmakokinetyki u ludzi wykazały, że krzywa stężeń osoczowych kladrybiny jest zgodna z modelem 2- lub 3-kompartmentowym z okresami półtrwania alfa i beta wynoszącymi średnio odpowiednio 35 minut i 6,7 godziny. Końcowy okres półtrwania w osoczu  $t_{1/2}$  wynosił 7-10 godzin po ciągłej infuzji dożylniej przez 7 dni (0,10 mg/kg mc. na dobę) i wynosił średnio 19,5 godziny po przerywanej infuzji dożylniej 2-godzinnej w pięciu kolejnych dniach (0,14 mg/kg mc. na dobę). Dwuwkładniczy spadek stężenia kladrybiny w surowicy po podskórnym podaniu w bolusie jest porównywalny do parametrów eliminacji po infuzji dożylniej 2-godzinnej z początkowym i końcowym okresem półtrwania wynoszącymi odpowiednio 2 godziny i 11 godzin. Czas retencji wewnątrzkomórkowej nukleotydów kladrybiny *in vivo* jest wyraźnie dłuższy w porównaniu do czasów retencji w osoczu: W komórkach białaczkowych stwierdzano okresy półtrwania  $t_{1/2}$  wynoszące początkowo 15 godzin i dalej ponad 30 godzin.

Kladrybina podlega eliminacji głównie poprzez nerki. Wydalanie nerkowe niezmetabolizowanej kladrybiny zachodzi w ciągu 24 godzin i wynosi odpowiednio 15% i 18% dawki podanej w 2-godzinnej infuzji dożylniej i po podaniu podskórnym. Los pozostałej części leku nie jest znany. Średni klirens osoczowy wynosi 794 ml/min po infuzji dożylniej i 814 ml/min po podaniu podskórnym (bolus) dawki 0,10 mg/kg mc. na dobę.

### Specjalne populacje pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie prowadzono dotąd badań dotyczących stosowania kladrybiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz też punkt 4.2 i punkt 4.4). Dane kliniczne są bardzo ograniczone i bezpieczeństwo stosowania kladrybiny nie zostało dobrze zbadane. Stosowanie produktu leczniczego Leuject jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek albo z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Stosowanie kladrybiny u dzieci nie było dotychczas badane (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest niewiele. Leczenie u osób w podeszłym wieku należy ustalić indywidualnie i monitorować uważnie zarówno morfologię krwi, jak i czynność

nerek i wątroby.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kladrybina wykazuje umiarkowaną toksyczność ostrą u myszy; dawka LD<sub>50</sub> wynosi 150 mg/kg mc. po podaniu dootrzewnowym.

W badaniach oceniających ciągłą infuzję dożylną trwającą 7 do 14 dni u małp cynomolgus, narządami docelowymi były: układ odpornościowy ( $\geq 0,3$  mg/kg mc. na dobę), szpik kostny, skóra, błony śluzowe, układ nerwowy oraz jądra ( $\geq 0,6$  mg/kg mc. na dobę) i nerki ( $\geq 1$  mg/kg mc. na dobę). O ile nie dochodziło do zgonu, wyniki wskazywały, że działania te w większości były powoli odwracalne po zaprzestaniu podawania.

Kladrybina wykazuje działanie teratogenne u myszy (w dawkach 1,5–3,0 mg/kg mc. na dobę, podawanych pomiędzy 6. a 15. dniem ciąży). Obserwowano działania na kostnienie mostka przy dawkach 1,5 oraz 3,0 mg/kg mc. na dobę. Obserwowano także zwiększoną resorpcję, zmniejszenie urodzeniowej masy ciała żywego potomstwa, zmniejszoną masę ciała płodów oraz zwiększenie częstości malformacji płodowych w zakresie głowy, tułowia i kończyn po dawkach wynoszących 3,0 mg/kg mc. na dobę. U królików kladrybina wykazuje działanie teratogenne w dawkach wynoszących 3,0 mg/kg mc. na dobę (podawanych między 7. a 19. dniem ciąży). Po tej dawce obserwowano ciężkie anomalie rozwojowe kończyn oraz znaczne zmniejszenie średniej masy ciała płodów. Obserwowano zmniejszone kostnienie po dawkach 1,0 mg/kg mc. na dobę.

#### Działanie rakotwórcze/mutagenne

Nie prowadzono długookresowych badań na zwierzętach, oceniających potencjalne własności rakotwórcze kladrybiny. Na podstawie dostępnych danych nie można ocenić ryzyka działania rakotwórczego u ludzi.

Kladrybina jest cytotoksycznym produktem leczniczym wykazującym działanie mutagenne dla hodowli komórek ssaków. Kladrybina włączana jest do łańcuchów DNA i hamuje syntezę oraz naprawę DNA. Działanie kladrybiny powoduje fragmentację DNA i śmierć zarówno różnych komórek normalnych, jak i białaczkowych, a także linii komórkowych przy stężeniach wynoszących od 5 nmol do 20 mikromoli.

#### Płodność

Nie badano dotychczas wpływu kladrybiny na płodność zwierząt. Jednak badanie toksyczności przeprowadzone na małpach cynomolgus wykazało, że kladrybina hamuje dojrzewanie komórek szybko dzielących się, włącznie z komórkami jąder. Działanie na płodność ludzi nie jest znane. Należy się spodziewać, że leki przeciwnowotworowe, takie jak kladrybina, działające na DNA, RNA i syntezę białek, mogą wywierać niepożądane działania na gametogenezę u ludzi (patrz punkty 4.4 i 4.6).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Leuject nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile otwarcie nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. W przypadku gdy produkt leczniczy nie jest użyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania podczas użycia odpowiedzialny jest użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła typu I z korkiem gumowym (z gumy bromobutyłowej) oraz wieczkiem aluminiowym typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 1 lub 5 fiolek, po 5 ml roztworu każda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy przestrzegać procedur właściwego obchodzenia się i usuwania leków przeciwnowotworowych. Postępowanie z lekami cytotoksycznymi powoduje konieczność zachowania ostrożności. Kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym. W przypadku postępowania z produktem leczniczym Leuject (oraz podawania go) zalecane jest używanie rękawiczek jednorazowych i ubrań ochronnych. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego Leuject ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast spłukać daną powierzchnię dużą ilością wody.

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem skontrolować wzrokowo w kierunku obecności cząstek i zmian barwy.

Fiolki są przeznaczone tylko do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 88  
1101 CM Amsterdam  
Holandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**