

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 11-6533/10.12.02	
627/22.10.02	<i>Милев</i>

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Запазена марка:

LEUSTATIN
ЛЕУСТАТИН

Международно непатентно име
cladribine (кладрибин)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

LEUSTATIN (cladribine) Injection е синтетичен антинеопластичен продукт за продължителна интравенозна инфузия. LEUSTATIN Injection се произвежда във флакони за еднократна употреба, съдържащи 10 мг (1 мг/мл) кладрибин, хлориран аналог на пуриновите нуклеозиди.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

LEUSTATIN Injection е бистър, безцветен, стерил изотоничен разтвор без консерванти. Разтворът има рН от 5.5 до 8.0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

LEUSTATIN Injection е показан за лечение на косматоклетъчна левкемия (ККЛ). LEUSTATIN Injection е показан и за лечение на пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), които не са отговорили или чието заболяване е прогресирало по време или след лечение с най-малко една стандартна схема на лечение, съдържаща алкилиращо средство.

4.2. Дозировка и метод на приложение

4.2.1. Дозировка

ККЛ: Препоръчаното лечение на косматоклетъчна левкемия е еднократен курс с LEUSTATIN Injection 0.09 мг/кг дневно (3.6 мг/м² дневно) в продължителна интравенозна инфузия в 7 последователни дни. Не се препоръчват отклонения от тази схема на лечение. Ако пациентите не отговорят на началния курс с LEUSTATIN Injection за лечение на косматоклетъчна левкемия, малко е вероятно допълнителни курсове да имат благоприятен ефект. (Ограниченият опит обаче показва, че допълнителните курсове може да имат благоприятен



ефект при болни, които получават рецидив след първоначален отговор на лечение с LEUSTATIN Injection).

ХЛЛ: При пациенти с ХЛЛ препоръчаното лечение се състои в продължителна интравенозна инфузия на LEUSTATIN Injection за 2 часа в ден 1 до 5 от 28-дневен цикъл в доза 0.12 мг/кг дневно (4.8 мг/м² дневно). Препоръчва се LEUSTATIN Injection да се прилага при пациенти, които отговарят на лечението, до 6 месечни цикъла най-много, а болните, които не отговарят на лечението, да получават не повече от 2 цикъла.

4.2.2. Метод на приложение

LEUSTATIN Injection трябва да се разрежи преди интравенозното приложение. Тъй като продуктът не съдържа антимикубни консерванти или бактериостатични средства, при приготвянето на разтвора на LEUSTATIN Injection трябва да се спазва асептична техника и да се вземат подходящи мерки за опазване на околната среда. За пълни подробности относно приготвянето на разтвора за инфузия виж 6.6 “Инструкции за употреба / работа с продукта”.

(Ако лекарството случайно се приложи екстравазално, малко е вероятно да се получи локално тъканно увреждане. Ако това се случи, приложението трябва да се спре незабавно и да се започне в друга вена. Други препоръчителни локални мерки включват повдигане на ръката и прилагане на лед за намаляване на отока. Виж също и 4.8.1.4. “Мерки за безопасност след интравенозно или подкожно приложение при пациенти с мултиплена склероза”)

4.3. Противопоказания

LEUSTATIN Injection е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към кладрибин или другите съставки на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

LEUSTATIN Injection е мощно антинеопластично средство с потенциално токсични нежелани ефекти. Той трябва да се прилага под наблюдението на квалифициран лекар с опит в приложението на антинеопластична терапия.

ХЛЛ: Опитът показва, че пациент, чието заболяване прогресира при лечение с флударабин, е малко вероятно да отговори на лечение с LEUSTATIN Injection и поради това употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Пациенти с активни инфекции ще трябва да се лекуват за тези състояния преди лечението с LEUSTATIN Injection. Пациенти, които са или са станали Coombs-положителни, трябва да се проследяват внимателно за потенциална хемолиза.

При пациенти с първоначално повишен брой бели кръвни клетки трябва да се обмисли приложението на алопуринол и адекватно хидратиране, за да се



облекчат потенциалните нежелани ефекти от синдрома на туморен лизис при лечението.

Пациентите трябва да се проследяват стриктно за появата на инфекции. Болните с херпесна инфекция трябва да се лекуват с ацикловир.

4.4.1. Подтискане на костния мозък

Трябва да се очаква подтискане на функцията на костния мозък, включващо неутропения, анемия и тромбоцитопения. То обикновено е обратимо и изглежда е дозо-зависимо. (По време на клиничните изпитвания през първите две седмици след началото на лечението средният брой тромбоцити, абсолютният брой неутрофили (АБН) и концентрацията на хемоглобина са намалели и след това са се повишили до нормата към ден 15, седмица 5 и седмица 8 съответно.) Миелосупресивните ефекти на LEUSTATIN Injection са най-изявени през първия месец след лечението. Препоръчва се внимателно проследяване на хематологичните показатели, особено през първите 4 до 8 седмици след лечението с LEUSTATIN Injection. Трябва да се продължава внимателно при пациенти с тежко увреждане на функцията на костния мозък с различна етиология, тъй като трябва да се очаква по-нататъшно подтискане на функцията на костния мозък. (Виж 4.4.6. "Лабораторни изследвания" и 4.8. "Нежелани ефекти").

KKI: През първите две седмици след началото на лечението средният брой тромбоцити, абсолютният брой неутрофили (АБН) и концентрацията на хемоглобина са намалели и след това са се повишили до нормата към ден 15, седмица 5 и седмица 8 съответно. Миелосупресивните ефекти на LEUSTATIN Injection са най-изявени през първия месец след лечението. Препоръчва се внимателно проследяване на хематологичните показатели, особено през първите 4 до 8 седмици след лечението с LEUSTATIN Injection. (Виж 4.8. "Нежелани ефекти").

XIII: През първите 2 цикъла на лечение с LEUSTATIN Injection концентрацията на хемоглобина, броят на тромбоцитите и абсолютният брой на неутрофилите са намалели до най-ниските си стойности, които обикновено са наблюдавани в цикъл 2. Изглежда няма кумулативна токсичност при приложение при следващите цикли на лечение. Препоръчва се внимателно проследяване на хематологичните показатели през цялото време на лечение с LEUSTATIN Injection.

4.4.2. Невротоксичност

Съобщава се за сериозна неврологична токсичност (включително необратима парапареза и квадрипареза) при пациенти, които получават продължителна инфузия на високи дози LEUSTATIN Injection (4 до 9 пъти препоръчаните дози за косматоклетъчна левкемия). Неврологичната токсичност изглежда показва дозова зависимост; при препоръчаните дози обаче тежка неврологична токсичност се съобщава рядко. Лекарите трябва да обмислят забавяне или преустановяване на лечението при възникване на невротоксичност.



4.4.3. Фебрилитет/инфекции

ККЛ: По време на клиничните изпитвания употребата на LEUSTATIN Injection е била свързана с фебрилитет при приблизително 72% (89/124) от пациентите. Повечето епизоди на фебрилитет са наблюдавани през първия месец и не са били свързани с документирана инфекция.

ХЛЛ: Пирексия се съобщава при 22-24% от пациентите с ХЛЛ по време на цикъл 1 на лечението с LEUSTATIN Injection и при по-малко от 3% по време на последващите цикли. Съобщава се за най-малко една инфекция през цикъл 1 при 40 от 123 (32.5%) пациенти. Инфекциите, които са наблюдавани при 5% или повече, са били: респираторна инфекция/възпаление (8.9%), пневмония (7.3%), бактериална инфекция (5.7%) и вирусна кожна инфекция (5.7%). Приблизително 70% от пациентите са имали най-малко една инфекция през целия 6-годишен период на изпитване, включващ лечението и проследяването.

Тъй като повечето случаи на фебрилитет са наблюдавани при неутропенични пациенти, болните трябва да се проследяват стриктно по време на първия месец на лечение и при клинични показания трябва да се започне емпирично антибиотично лечение. Признаците на фебрилитет трябва да се изследват с подходящи клинични диагностични методи. Практикуващите лекари трябва внимателно да преценяват рисковете и ползата от прилагането на това лекарство при пациенти с активни инфекции. Тъй като фебрилитетът може да се съпровожда с увеличена загуба на течности, трябва да се поддържа добра хидратация на пациентите. (Виж 4.8. "Нежелани ефекти").

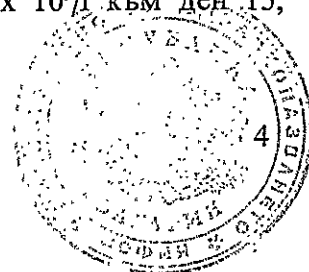
4.4.4. Редки случаи на синдром на туморен лизис се съобщава при пациенти с други хематологични неоплазми с висок туморен товар, лекувани с кладрибин.

4.4.5. Ефект върху бъбречната и чернодробната функция

Остра бъбречна недостатъчност се е развила при някои пациенти, получаващи високи дози LEUSTATIN Injection. Тъй като няма достатъчно данни при пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност, препоръчва се предпазливост при прилагането на лекарството на такива пациенти. Както и при другите мощни химиотерапевтици, при клинични показания трябва да се проследява бъбречната и чернодробната функция, особено при пациенти със съпътстващо бъбречно или чернодробно нарушение. Лекарите трябва да обмислят забавяне или преустановяване на лечението при възникване на бъбречна токсичност. (Виж 4.8. "Нежелани ефекти").

4.4.6. Лабораторни изследвания

По време и след лечение трябва редовно да се следи хематологичния профил на пациентите, за да се определи степента на подтискане на хемопоезата. (По време на клиничните изпитвания след обратимо намаление на всички кръвни клетки средният брой на тромбоцитите е достигнал $100 \times 10^9/l$ към ден 15,



средният абсолютен брой на неутрофилите - $1500 \times 10^6/l$ към седмица 5, а средният хемоглобин е достигнал 12 g/dl към седмица 8.)

4.4.9. Употреба в педиатрията

Безопасността и ефективността при деца не са установени. (По време на Фаза I на клиничните изпитвания LEUSTATIN Injection е прилаган при пациенти с левкемия на възраст 1-21 година под формата на продължителна инфузия на дози от 3 до 10.7 mg/m^2 дневно за 5 дни (половин до два пъти препоръчваната доза за косматоклетъчна левкемия). Дозо-ограничаващите токсични прояви са били тежката миелосупресия с дълбока неутропения и тромбоцитопенията. При най-високите дози 3 от 7 пациенти са развили необратима миелосупресия и фатални системни бактериални и микотични инфекции. Не е отбелязана специфична токсичност.)

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нужно е внимание, ако LEUSTATIN Injection се прилага след или във връзка с други лекарства, за които е известно, че предизвикват миелосупресия. След лечение с LEUSTATIN Injection трябва да се внимава преди да се приложи друго имуносупресивно или миелосупресивно лечение (Виж 4.4.1. и 4.8.1.2. Подтискане на костния мозък).

4.6. Бременност и кърмене

LEUSTATIN Injection не трябва да се дава по време на бременност. Ако LEUSTATIN Injection се употребява по време на бременност или ако пациентката забременее докато се лекува с това лекарство, тя трябва да е уведомена за потенциалните рискове за плода.

LEUSTATIN Injection е тератогенен за мишки и зайци. (Наблюдавано е значимо повишение на вариациите при мишки, получавали 1.5 mg/kg дневно (4.5 mg/m^2 — доза, приблизително еквивалентна на препоръчваната доза от 3.6 mg/m^2 при човека). Наблюдавани са повишен брой резорбции, намаляване на котилото и повишение на феталните малформации при мишки, третирани с 3.0 mg/kg дневно (9 mg/m^2). Фетална смърт и малформации са наблюдавани у зайци, получавали 3.0 mg/kg дневно (33.0 mg/m^2). Не са отбелязани нежелани ефекти върху фетуса при мишки, третирани с доза 0.5 mg/kg дневно (1.5 mg/m^2) или зайци при 1.0 mg/kg дневно (11.0 mg/m^2).

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Жените в детеродна възраст трябва да се съветват да избягват да забременяват.

Не е известно дали лекарството се екскретира в човешката кърма. LEUSTATIN Injection не трябва да се прилага при кърмещи жени.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

(Като се има предвид основното здравно състояние, трябва да се внимава, когато пациент, докато употребява LEUSTATIN Injection, извършва дейности, изискващи доста добро физическо състояние.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

4.8.1. Опит от клиничните изпитвания

4.8.1.1. Обзор

ККЛ: Следните данни за безопасност се основават на опита със 124 пациенти с косматоклетъчна левкемия, които са били включени в пилотните проучвания. През първия месец при 70% от пациентите е установена тежка неутропения, а 31% са имали инфекция. Фебрилитет е отбелязан при 72% от болните. Други нежелани събития, съобщавани често през първите 14 дни след започване на лечението, включват: умора (49%), гадене (29%), обрив (31%), главоболие (23%) и намален апетит (23%). Повечето нехематологични реакции са били умерени по тежест.

По време на първите 14 дни нежеланите събития, съобщавани при повече от 5%, но по-малко от 20% от пациентите, включват:

Организмът като цяло:

Тръпки (13%)

Астения (11%)

Профузно изпотяване (11%)

Неразположение (8%)

Болка в трупа (7%)

Стомашно-чревни:

Повръщане (14%)

Запек (14%)

Диария (12%)

Коремна болка (8%)

Метеоризъм (7%)

(Повечето епизоди на гадене са били слабо изразени, без повръщане, и не са изисквали лечение с антиеметици, гаденето се е контролирало лесно, най-често с хлорпромазин).

Кръвни/лимфни:

Пурпура (12%)

Петехии (9%)

(Виж 4.8.1.2. Подтискане на костния мозък)



Нервна система:

Замайване (13%)

Безсъние (8%)

Тревожност (7%)

Сърдечно-съдова система:

Оток (8%)

Тахикардия (8%)

Сърдечен шум (7%)

Дихателна система:

Абнормни дихателни шумове (14%)

Кашлица (12%)

Абнормни шумове в гръдния кош (12%)

Задух (7%)

Кожа/подкожни тъкани:

Реакция на мястото на инжектиране (15%)

Сърбеж (9%)

Болка (9%)

Еритема (8%)

(Реакциите на мястото на инжектиране (напр. зачервяване, подуване, болка), тромбозата и флебитът изглежда по-скоро са свързани с процедурата по вливане и/или постоянния катетър, отколкото със самото лекарство или носителя. Повечето от обривите са били леки и са се появявали при пациенти, които са получавали или доскоро са били лекувани с други лекарства (напр. алопуринол или антибиотици), за които е известно, че причиняват обрив.

Мускуло-скелетна система:

Миалгия (8%)

(Следните нежелани събития са били съобщени от ден 15 до последния ден на проследяването при над 5% от пациентите: умора (14%), обрив (10%), главоболие (7%), оток (7%), гадене (7%), артралгия (7%), неразположение (6%), профузно изпотяване (6%).

ХЛЛ: Следните данни за безопасност са получени при 124 пациенти с ХЛЛ, участващи в отворено изследване на безопасността. Хематологичните параметри се понижават по време на цикъл 1 и цикъл 2, като достигат най-ниските си стойности през цикъл 2; процентът пациенти с нива на хемоглобина под 8.5 g/dl в цикъл 2 е бил 46.1%. Процентът на пациентите с брой на тромбоцитите под $20 \times 10^9/L$ е бил 22.5% по време на цикъл 2. Абсолютен брой неутрофили под $500 \times 10^6/L$ са имали 61.8% по време на цикъл 2. Нежеланите реакции, които често са съобщавани по време на първите 14 дни след започване на лечението, включват: кожна реакция на мястото на приложението (22.8%), пирексия (17.9%), умора (16.3%), оток (13.8%), главоболие (13.0%), кашлица



(11.4%), пурпура (10.6%), профузно изпотяване (8.9%), диария (7.3%), гадене (6.5%), нарушения на коагулацията (6.5%), абнормни дихателни шумове (5.7%), пневмония (5.7%) и абнормни шумове в гръдния кош (5.7%). Нежеланите реакции, които са наблюдавани при 5% или повече от пациентите през остатъка от проследяването по време на цикъл 1 са били: пирексия (6.7%) и предтерминални събития (6.7%). Свързаните с лекарството нежелани събития, които са съобщени по време на лечението след цикъл 1, са били ограничени до следното: кожна реакция на мястото на приложението (22.8%), флебит (5.0%), бактериална кожна инфекция (2.0%), целулит (1.0%), гадене (1.0%), кожна болка (1.0%) и бактериална инфекция (1.0%). Счита се, че е по-вероятно кожните реакции на мястото на приложението да са били свързани с постоянния интравенозен катетър, а не с изследваното лекарство. Приложението на LEUSTATIN Injection не е бил свързано с бъбречна или чернодробна токсичност.

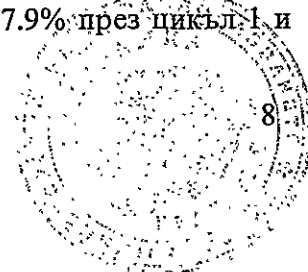
4.8.1.2. Подтискане на костния мозък

ККЛ: Миелосупресия е била наблюдавана често през първия месец след началото на лечението с LEUSTATIN Injection. Неутропения (АБН под $500 \times 10^6/L$) е била отбелязана при 69% от пациентите (в сравнение с 25%, при които неутропенията е била налице първоначално). Тежка анемия (хемоглобин под 8.5 g/dl) се е появила в 41% от пациентите (в сравнение с 12% първоначално), а тромбоцитопения (тромбоцити под $20 \times 10^3/L$) — при 15% от болните (в сравнение с 15%, при които тя е била налице първоначално). (На 43% от пациентите са преляти червени кръвни клетки през месец 1, а на 13% - тромбоцити.)

Лечението с кладрибин се свързва с продължителна депресия на броя на CD4 лимфоцитите и преходно подтискане на броя на CD8. (При проследяването на 78 от 124 пациенти, включени в клиничното изпитване, преди лечението броят на CD4 е бил 766/ μl . Най-ниските стойности на средния брой CD4, които са наблюдавани 4 до 6 месеца след лечението, са били 272/ μl . Петнадесет месеца след лечението средният брой на CD4 е останал под 500/ μl . Въпреки че броят на CD8 първоначално е намалял, след около 9 месеца е наблюдавано повишение на броя). Клиничното значение на продължителната CD4 лимфопения е неизвестно.

Наблюдавано е продължително намаление на клетките в костния мозък (< 35%). (Не е известно дали намаляването на клетките е резултат от свързана със заболяването фиброза на костния мозък, или е следствие от токсичността на LEUSTATIN Injection).

ХЛЛ: Пациенти с ХЛЛ, лекувани с LEUSTATIN Injection, са били с по-тежка миелосупресия преди терапията в сравнение с болните с ККЛ; засилена миелосупресия е наблюдавана по време на цикъл 1 и цикъл 2 на лечението, като тя е достигнала най-ниски стойности през цикъл 2. Процентът на пациентите с ниво на хемоглобина под 8.5 g/dl е бил 16.9% в началото, 37.9% през цикъл 1 и



46.1% през цикъл 2. Процентът на пациентите с брой на тромбоцитите под $20 \times 10^9/L$ е бил 4.0% в началото, 20.2% през цикъл 1 и 22.5% през цикъл 2. Абсолютният брой на неутрофилите е бил под $500 \times 10^6/L$ при 18.5% от пациентите в началото, 56.5% през цикъл 1, 61.8% през цикъл 2, 59.3% през цикъл 3 и 55.9% през цикъл 4. Изглежда няма кумулативна токсичност при въвеждане на множествени цикли на лечение. Изразените нарушения на биохимичните кръвни показатели, отбелязани по време на проучването, са съществували преди началото му или са представлявали изолирани нарушения, които са отзвучали, или са били свързани със смърт, дължаща се на основното заболяване.

4.8.1.3. Фебрилитет/инфекция:

KKJL: Фебрилитетът е бил често наблюдавано нежелано събитие по време на първия месец от проучването. (През първия месец 12% от пациентите са имали много висока температура (напр. по-висока или равна на $40^{\circ}C$). (От проучените 124 пациенти при 11 е наблюдавана документирана инфекция през месеца преди лечението). 31% от фебрилните болни са имали документирана инфекция: (13.7% от пациентите са имали бактериална инфекция, 6.5% са имали вирусна, а 6.5% - микотична инфекция. Седемдесет процента (70%) от тези болни са лекувани емпирично с антибиотици).

Сериозни инфекции, включително с летален изход, (напр. септицемия, пневмония) се съобщават при 7% от всички пациенти. (През втория месец общата честота на документираните инфекции е била 8%; тези инфекции са били леки до умерени, като не са били наблюдавани тежки системни инфекции. След третия месец месечната честота на инфекциите е била или по-малка или равна на честотата през месеца, предхождащ непосредствено лечението с LEUSTATIN Injection).

(При 124 пациенти с косматоклетъчна левкемия, включени в двете изпитвания, е имало 6 смъртни случая след лечението; в един случай смъртта се е дължала на инфекция, в два — на съпътстващо сърдечно заболяване и в два - на персистираща косматоклетъчна левкемия с инфекциозни усложнения. Един пациент е починал от прогресиращото заболяване след получаване на допълнително лечение с друг химиотерапевтик).

XJLJ: По време на цикъл 1 23.6% от пациентите са имали пирексия и 32.5% са имали най-малко една документирана инфекция. Инфекции, възникнали при 5% или повече от болните по време на цикъл 1 са били: респираторна инфекция/възпаление (8.9%), пневмония (7.3%), бактериална инфекция (5.6%) и вирусна кожна инфекция (5.7%). През цикъл 2 до 9 71.3% от пациентите са имали най-малко една инфекция. Инфекции, възникнали при 10% или повече от болните са били: пневмония (28.7%), бактериална инфекция (21.8%), вирусна кожна инфекция (20.8%), инфекция на горните дихателни пътища (12.9%), друга стомашно-чревна инфекция/възпаление (12.9%), орална кандидоза (11.9%),



инфекция на пикочните пътища (11.9%) и други кожни инфекции (11.9%). Общо 72.4% от пациентите са имали най-малко една инфекция по време на лечението с LEUSTATIN Injection. От тях 32.6% са били подложени на едновременно лечение с имуносупресори (преднизон).

4.8.1.4. Профил на безопасност след интравенозно или подкожно приложение при пациенти с мултиплена склероза

Въпреки че употребата на кладрибин не може да се препоръча при други показания освен косматоклетъчната левкемия или хроничната лимфоцитна левкемия, нито пък може да се препоръча подкожното приложение, има данни от следните проучвания, които са били планирани да оценят потенциалната ефективност на лекарството при лечение на мултиплена склероза.

При две проучвания, проведени с интравенозно приложение, кладрибин е бил прилаган в дози от 0.087 до 0.1 мг/кг дневно в продължение на седем дни, като тази схема е била повтаряна общо 4 до 6 месеца. Постигнатите кумулативни дози са варирали от 2.8 до 3.65 мг/кг. Освен това при три проучвания кладрибин е бил прилаган подкожно в дози от 0.07 до 0.14 мг/кг дневно в продължение на 5 дни, като тази схема е била повтаряна общо 2 до 6 месеца. Постигнатите кумулативни дози са варирали от 0.7 до 2.1 мг/кг.

Профилът на безопасност, установен при тези изпитвания, отразява очакваните ефекти на лимфоцитна токсичност и подтискане на костния мозък и съответства на профила на безопасност при интравенозно приложение при препоръчваните показания (ККЛ и ХЛЛ).

При тези проучвания повечето от често съобщаваните нежелани събития, включително сериозните нежелани събития, са били характерно свързани с основното заболяване. Повечето са наблюдавани със сравнима честота в пациентите, лекувани с плацебо и кладрибин. При подкожно инжектиране на изследваното лекарство са били наблюдавани възпаление и/или болка на мястото на инжектиране. При лицата, лекувани с кладрибин, инфекциите на горните дихателни пътища, пурпура, хипертония и мускулна слабост са се появявали с по-голяма честота, отколкото при лицата с плацебо, като междугруповата разлика в честотата на поява на мускулна слабост се дължи предимно на резултатите, получени от един изследовател. С изключение на по-високата честота на тромбоцитопения след повторно лечение (8%) в сравнение с началното лечение (4%) не е имало забележима разлика в профила на нежеланите събития при началното лечение с кладрибин в сравнение с повторното лечение при 78 лица, подложени на повече от един курс на лечение с кладрибин.

Не така честите, но клинично важни нежелани събития, са включвали събитията, свързани с миелосупресията и компрометираната имунна функция (пневмония, апластична анемия, панцитопения, тромбоцитопения, инфекции с вируса на



херпес симплекс и херпес зостер), като те са наблюдавани или изключително, или с повишена честота и тежест при лица, получавали кумулативна доза кладрибин от 2.8 мг/кг или по-висока, особено когато общата доза е била прилагана в къс интервал от четири месеца.

4.8.2. Постмаркетингов опит

Следните допълнителни нежелани събития са били съобщени след пускането на лекарството на пазара. Тези нежелани събития са били съобщени предимно при пациенти, получавали няколко курса на LEUSTATIN Injection.

Хематологични: Подтискане на костния мозък с продължителна панцитопения, включително няколко съобщения за апластична анемия; хемолитична анемия, която се съобщава при пациенти с лимфоидни неоплазми, възникваща през първите няколко седмици след лечението; хиперезинофилия.

Чернодробни: обратимо, обикновено слабо изразено, повишение на билирубина и трансаминазите.

Нервна система: неврологична токсичност; тежка невротоксичност обаче се съобщава рядко след терапия със стандартните дозови схеми на лечение.

Дихателна система: открити са белодробни интерстициални инфилтрати, в повечето случаи с инфекциозна етиология.

Кожа/подкожно: уртикария.

В острата фаза на лечението са се появявали опортюнистични инфекции, дължащи се на имуносупресията, предизвикана от LEUSTATIN Injection.

4.9. Предозиране

По време на проучване от Фаза I върху 31 пациенти, при което LEUSTATIN Injection е бил прилаган във високи дози (4 до 9 пъти от препоръчаните за лечение на косматоклетъчна левкемия) в продължение на 7-14 дни едновременно с циклофосфамид и облъчване на цялото тяло (като подготовка за трансплантация на костен мозък) се съобщават остра нефротоксичност, късна невротоксичност, тежко подтискане на костния мозък с неутропения, анемия и тромбоцитопения и стомашно-чревни симптоми.

Шест пациенти (19%) са развили прояви на остра бъбречна дисфункция/недостатъчност (напр. ацидоза, анурия, повишен серумен креатинин и др.) 7 до 14 дни след започване на лечението с LEUSTATIN Injection (при 5 от засегнатите пациенти се е наложило включване на диализа). Бъбречната недостатъчност е била обратима при 2 от тези болни. Данни за тубулно увреждане са били отбелязани при аутопсията на 2 (от 4) пациенти, чиято бъбречна функция не е била възстановена към времето на настъпването на



смъртта. Няколко от тези пациенти са били лекувани и с други лекарства с известен нефротоксичен потенциал).

При 11 пациенти (35%) е наблюдавана късна неврологична токсичност. При повечето от тях тя се е характеризирала с прогресивна необратима моторна слабост на горните и долните крайници (парапареза/квадрипареза), отбелязана 35 до 84 дни след началото на лечението с високи дози.

Полиневропатия на периферните аксони е наблюдавана при едно проучване с нарастване на дозите при най-високото дозово ниво (приблизително 4 пъти препоръчаната доза при косматоклетъчна левкемия) при пациенти, които не са получавали циклофосфамид или облъчване на цялото тяло.

(Неинвазивното неврологично изследване е съответствало на демиелинизираща болест).

Няма специфичен антидот. Не е известно дали лекарството може да се отстрани чрез диализа или хемофилтрация. Лечението на предозирането се състои в преустановяване на LEUSTATIN Injection, внимателно наблюдение и подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Химичното название на кладрибина е 2-chloro-6-amino-9-(2-deoxy-b-D-erythropento-furanosyl) purine (широко известен и като 2-chloro-2'-deoxy-b-D-adenosine или 2-CdA), а структурата е представена по-долу:

5.1. Фармакодинамични свойства

LEUSTATIN Injection, аналог на пуриновите нуклеозиди, е синтетичен антинеопластичен продукт.

Клетъчна резистентност и чувствителност: Селективната токсичност на кладрибин (2-CdA) към някои нормални и неопластични популации от лимфоцити и моноцити се основава на относителната активност на дезоксицитидин киназата и дезоксинуклеотидазата. Кладрибин пасивно преминава през клетъчната мембрана. В клетките с високо съотношение на дезоксицитидин киназа и дезоксинуклеотидаза той се фосфорилира от дезоксицитидин киназата до 2-chloro-2'-deoxy-b-D-adenosine monophosphate (2-CdAMP). Тъй като 2-CdA е резистентен на дезаминиране от аденозин дезаминазата и има малко дезоксинуклеотидаза в лимфоцитите и моноцитите, 2-CdAMP се натрупва вътреклетъчно и след това се превръща в активния дезоксинуклеотид трифосфат 2-chloro-2'-deoxy-b-D-adenosine triphosphate (2-CdATP). Счита се, че клетки с висока активност на дезоксицитидин киназа и ниска активност на дезоксинуклеотидаза ще бъдат убивани селективно от кладрибин поради натрупване на токсични дезоксинуклеотиди вътреклетъчно.



Клетки, съдържащи високи концентрации дезоксинуклеотиди, не могат да възстановяват добре счупванията на единичните вериги ДНК. Счупените краища на ДНК активират ензима поли (АДФ-рибоза) полимераза, което води до изчерпване на NAD и АТФ и разстройване на клетъчния метаболизъм. Има също данни, че 2-CdATP се включва в ДНК на делящите се клетки, което води до нарушение на синтеза на ДНК. LEUSTATIN Injection се отличава от другите химиотерапевтици, влияещи на пуриновия метаболизъм, по цитотоксичността си както по отношение на делящите се клетки, така и към лимфоцитите и моноцитите в покой, като инхибира едновременно синтеза и възстановяването на ДНК.

5.2. Фармакокинетични свойства

В едно проучване върху 17 пациенти с косматоклетъчна левкемия и нормална бъбречна функция е изчислено, че средната серумна концентрация на кладрибин в равновесно състояние е приблизително 5.7 ng/ml, а системният клирънс - приблизително 663.5 ml/h/kg при прилагане на LEUSTATIN Injection в продължителна инфузия в доза 0.09 mg/kg дневно в продължение на 7 дни.

Съобщава се, че плазмените концентрации намаляват мулти-експоненциално след интравенозна инфузия, като времето на полуелиминиране варира от приблизително 3 до 22 часа. По принцип обемът на разпределение на кладрибин е много голям (средно приблизително 9 L/kg), което свидетелства за екстензивно разпределение на кладрибин в телесните тъкани. Съобщава се за средно време на полуелиминиране на кладрибин от левкемичните клетки от 23 часа.

Съобщава се, че средно 18% от приложената доза се екскретира с урината при пациенти със солидни тумори по време на 5-дневна продължителна интравенозна инфузия на 3.5 — 8.1 mg/m² LEUSTATIN Injection дневно. Ефектът на бъбречното и чернодробното увреждане върху елиминирането на кладрибин не е изследван при хора.

Кладрибин прониква в цереброспиналната течност. Едно съобщение показва, че концентрациите са приблизително 25% от плазмените концентрации.

Кладрибин се свързва с плазмените протеини приблизително в 20%.

5.2.1. Подкожно приложение

При клинични фармакологични проучвания, провеждани върху онкологично болни, кладрибин е показал 100% бионаличност при подкожно приложение. Кладрибин кумулира минимално след подкожна дневна доза от 0.14 mg/kg в продължение на 5 дни и кинетиката на кладрибин остава непроменена сред многократно ежедневно подкожно приложение. Средната C_{max} , наблюдавана в ден 1 и ден 5, е била 57.0 и 62.3 ng/ml съответно. Съответното средно $t_{1/2}$ е било 0.80 и 0.86 часа. Времето на полуелиминиране в ден 5 е било 13.1 часа.



Тези проучвания са показали и бионаличност по отношение на площта под кривата плазмена концентрация-време след подкожно приложение на два готови продукта с две количества на активното вещество (1 и 5 mg/mL).

5.3. Предклинични данни за безопасност

5.3.1. Канцерогенеза/мутагенеза

Не са провеждани изследвания на канцерогенезата с кладрибин. На базата на демонстрираната генотоксичност на кладрибина обаче не може да се изключи наличието на канцерогенен потенциал. (В култура от клетки на бозайници кладрибин причинява дисбаланс на вътреклетъчния пул на дезоксирибонуклеотид трифосфат. Този дисбаланс води до подтискане на синтеза на ДНК и на възстановителната синтеза на ДНК, предизвиквайки счупвания на веригите на ДНК и последваща клетъчна смърт. Инхибирането на включването на тимидина в човешки лимфобластни клетки е било 90% при концентрации от 0.3 mM. Кладрибин също се е включвал в ДНК на тези клетки.) Кладрибин индуцира хромозомни ефекти при микронуклеус тест на мишки *in vivo* и при *in vitro* тест с CHO-WBL клетки. (Кладрибин не е бил мутагенен върху бактерии и не е индуцирал извънпланова ДНК синтеза на култури от първични хепатоцити на плъхове).

5.3.2. Увреждане на фертилитета

Когато се прилага интравенозно на маймуни *Cynomolgus*, LEUSTATIN Injection бързо подтиска герминативните клетки, включително клетките на тестисите. Ефектът върху човешкия фертилитет е неизвестен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Всеки милилитър на LEUSTATIN Injection съдържа 9.0 mg (0.15 mEq) sodium chloride. Може да са добавени и phosphoric acid и/или dibasic sodium phosphate за коригиране на pH.

6.2. Несъвместимости

Тъй като сведенията относно съвместимостта са ограничени, препоръчва се спазването на препоръчаните разредители и инфузионни системи.

Разтворите, съдържащи LEUSTATIN Injection, не трябва да се смесват с други лекарства и добавки за интравенозно приложение или да се вливат едновременно през обща интравенозна линия, тъй като не са правени изследвания за съвместимост.

Ако една и съща интравенозна линия се използва за последователно вливане на няколко различни лекарства, тя трябва да се промие със съвместим разредител



преди и след инфузията на LEUSTATIN Injection (виж 6.6. "Инструкции за употреба / работа с продукта").

Употребата на 5% декстроза като разредител не се препоръчва поради повишеното разграждане на кладрибин.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 18 месеца.

Когато се съхраняват в хладилник между 2° до 8°C (36° до 46°F), защитени от светлина, неотворените флакони LEUSTATIN Injection са стабилни до датата на изтичане на срока на годност, указана върху опаковката. Замразяването не се отразява неблагоприятно на разтвора. При замръзване се оставя да се размрази от само себе си на стайна температура. **ДА НЕ** се нагрива или затопля в микровълнова фурна. След размразяването му флаконът LEUSTATIN Injection е стабилен до изтичането на срока на годност. **ДА НЕ** се замразява отново.

След разреждането им разтворите, съдържащи LEUSTATIN Injection, трябва да се приложат веднага или да се съхраняват в хладилник (2° до 8°C) за не повече от 8 часа преди началото на инфузията.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в хладилник между 2° до 8°C (36° до 46°F). Да се пази от светлина по време на съхранението.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

LEUSTATIN Injection се произвежда като стерилен изотоничен разтвор без консерванти, съдържащ 10 мг (1 мг/мл) кладрибин (като 10 мл) в стъклен флакон от 20 мл за еднократна употреба.

6.6. Указания за употреба / работа с препарата

LEUSTATIN Injection за интравенозно приложение трябва да се разрежи с определения разредител преди употребата му. Тъй като лекарственият продукт не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства, при приготвянето на разтвора на LEUSTATIN Injection трябва да се спазват асептична техника и подходящи мерки за предпазване на околната среда.

Лекарствените продукти, предназначени за парентерално приложение, трябва да се преглеждат визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета, когато разтворът и контейнерът позволяват това. При излагане на LEUSTATIN Injection на ниски температури може да се образува утайка; тя може да се разтвори повторно като се остави разтворът да се затопли по естествен път и при енергично разклащане. **ДА НЕ СЕ НАГРЯВА ИЛИ ЗАТОПЛЯ В МИКРОВЪЛНОВА ФУРНА.**



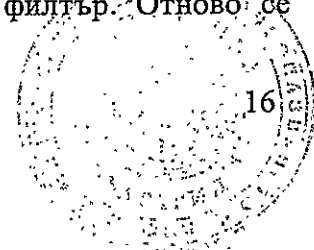
Трябва да се внимава да се запази стерилността на приготвените разтвори. След като се разредят разтворите, съдържащи LEUSTATIN Injection, трябва да се приложат бързо или да се съхраняват в хладилник (2° до 8°C) за не повече от 8 часа преди началото на инфузията. Флаконите на LEUSTATIN Injection са предназначени само за еднократна употреба. Неупотребените количества трябва да се изхвърлят по подходящ начин.

Потенциалните рискове, свързани с цитотоксични продукти, са добре известни и трябва да се вземат подходящи предпазни мерки при работа, приготвяне и прилагане на LEUSTATIN Injection. Препоръчва се употребата на ръкавици за еднократна употреба и защитно облекло. Ако LEUSTATIN Injection влезе в контакт с кожата или лигавиците, засегнатата повърхност трябва да се измие веднага с обилно количество вода. (Публикувани са няколко указания по този въпрос. Няма общо съгласие, че всички процедури, препоръчани в указанията, са необходими или подходящи. Отнесете се към указанията, приети във вашата институция, и към всички приложими разпоредби относно изхвърлянето на цитотоксични отпадъци).

ККЛ: Приготвяне на еднократна дневна доза за интравенозно приложение: Добавя се изчислената доза (0.09 мг/кг или 0.09 мл/кг) LEUSTATIN Injection към инфузионен сак, съдържащ 100 мл до 500 мл 0.9% натриев хлорид за инжекции. Прилага се в продължителна инфузия в продължение на 24 часа. Повтаря се ежедневно в продължение на 7 последователни дни. Не се препоръчва употребата на 5% декстроза като разредител поради засиленото разграждане на кладрибина.

Смесите на LEUSTATIN Injection са химически и физически стабилни в продължение на най-малко 24 часа на стайна температура при нормално стайно флуоресцентно осветление в повечето обичайно използвани PVC контейнери за инфузия.

(Приготвяне на 7-дневна инфузия: 7-дневната инфузия трябва да се приготвя само с бактериостатичен 0.9% разтвор на натриев хлорид за инжекции (с 0.09% бензилов алкохол като консервант). За да се намали до минимум риска от микробно замърсяване, както LEUSTATIN Injection, така и разредителят трябва да се прекарат през стерилен 0.22 µg хидрофилен филтър за спринцовка за еднократна употреба преди всеки разтвор да се въведе в инфузионния сак. Първо през стерилния филтър към инфузионния сак се добавя изчислената доза LEUSTATIN Injection (7 дни x 0.09 мг/кг или мл/кг). След това също през филтъра се добавя изчисленото количество бактериостатичен 0.9% разтвор на натриев хлорид за инжекции (с 0.09% бензилов алкохол като консервант), така че да се достигне 100 мл общ обем на разтвора. След приготвянето на разтвора линията се клампира, филтърът се отделя и се изхвърля. Асептично се аспирират въздушните мехурчета от сака, като се използва спринцовката и друг сух стерилен филтър или набор със стерилен вентилен филтър. Отново се



клампира линията и се изхвърля спринцовката и набора с филтъра. Влива се непрекъснато в продължение на 7 дни. Разтвори, приготвени с бактериостатичен натриев хлорид за инжекции за болни с тегло над 85 кг, може да имат намалена ефективност на консерванта поради по-голямото разреждане на бензиловия алкохол. Смесите за 7-дневна инфузия са показали приемлива химическа и физическа стабилност в продължение на най-малко 7 дни в сакове SIMS Deltec MEDICATION CASSETTE).

ХЛЛ: Приготвяне на еднократна дневна доза за интравенозно приложение: Добавя се изчислената доза (0.12 мг/кг или 4.8 мг/м²) LEUSTATIN Injection към инфузионен сак, съдържащ 100 мл или 500 мл 0.9% натриев хлорид. Прилага се в продължителна инфузия в продължение на 2 часа. Повтаря се ежедневно в продължение на 5 последователни дни. Не се препоръчва употребата на 5% декстроза като разрежител, поради засиленото разграждане на кладрибина.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CILAG AG
HOCHSTRASSE 201
CH-8205 SCHAFFHAUSEN
SWITZERLAND

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600122

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ

05.06.1996

10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ/РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

АВГУСТ 2000

