

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Leuject 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 2 mg kladribin. Varje injektionsflaska innehåller 10 mg kladribin i 5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Leuject är indicerat för behandling av hårcellsleukemi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Leuject ska initieras av behörig läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Den rekommenderade dosen vid hårcellsleukemi är en engångskur av Leuject administrerad som en subkutan bolusinjektion med en daglig dos av 0,14 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar i följd.

Avvikelser från den ovan angivna doseringen rekommenderas inte.

Äldre

Erfarenhet från patienter över 65 år är begränsad. Äldre patienter bör behandlas utifrån individuella bedömningar, och med noggrann övervakning av blodvärden samt njur- och leverfunktion. Riskerna måste bedömas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det föreligger inga data från användning av Leuject till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Leuject är kontraindicerat för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pughvärde ≥ 6) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Leuject är kontraindicerat för barn som är yngre än 18 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Leuject levereras som bruksfärdig injektionsvätska, lösning. Den rekommenderade dosen dras upp direkt i spruta och injiceras som subkutan bolusinjektion utan utspädning. Leuject ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning. Leuject ska uppnå rumstemperatur innan det administreras.

Självadministrering av patienten

Leuject kan självadministreras av patienten. Patienterna ska instrueras och tränas på lämpligt sätt. Detaljerade instruktioner finns i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning.

Patienter yngre än 18 år.

Måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pughvärde > 6) (se även avsnitt 4.4).

Samtidig användning av andra myelosuppressiva läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Kladribin är en antineoplastisk och immunsuppressiv substans som kan orsaka betydande toxiska effekter såsom myelo- och immunsuppression, långvarig lymfocytopeni och opportunistiska infektioner. Patienter som behandlas med kladribin ska övervakas noga med avseende på symtom på hematologisk och icke-hematologisk toxicitet.

Särskild försiktighet tillråds, och för- och nackdelar måste noga vägas mot varandra, om administrering av kladribin övervägs för patienter med ökad infektionsrisk, manifest benmärgshämning eller -infiltration, tidigare myelosuppressiv behandling, eller för patienter med misstänkt eller manifest njur- eller leverinsufficiens. Patienter med aktiv infektion ska behandlas för underliggande tillstånd före behandling med kladribin. Antiinfektiv profylax rekommenderas inte generellt, men kan vara fördelaktig för patienter som är immunokomprometterade före behandlingen med kladribin, liksom för patienter med en dokumenterad agranulocytos.

I händelse av svår toxicitet ska läkaren överväga att senarelägga eller avbryta behandlingen tills allvarliga komplikationer inte längre föreligger. I händelse av infektioner ska behandling med antibiotika sättas in efter behov.

Det rekommenderas att patienter som får kladribin ges strålbehandlade cellulära blodkomponenter/produkter för att förhindra transfusionsrelaterade transplantat-mot-värdreaktioner (Ta-GVHD).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av PML, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats med kladribin. PML har rapporterats från 6 månader till flera år efter behandling med kladribin. Ett samband med långvarig lymfopeni har rapporterats i flera av dessa fall. Läkare bör överväga PML i differentialdiagnosen för patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom.

I den föreslagna utvärderingen för PML ingår neurologikonsultation, magnetisk resonanstomografi av hjärnan samt analys av cerebrospinalvätskan för JC-virus (JCV), DNA genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med provtagning för JCV. Ett negativt JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas. Patienter med misstänkt PML ska inte få ytterligare behandling med kladribin.

Sekundär malignitet

Liksom för andra nukleosidanaloger är behandling med kladribin associerad med myelosuppression och avsevärd och långvarig immunosuppression. Behandling med dessa substanser är associerad med förekomst av sekundär malignitet. Sekundär malignitet kan förväntas hos patienter med hårcellsleukemi. Frekvensen varierar i hög grad – från 2% till 21%. Den största risken föreligger 2 år efter det att diagnosen ställts, med ett medianvärde på mellan 40 och 66 månader. Den kumulativa frekvensen för sekundär malignitet är 5%, 10-12% och 13-14% vid 5, 10 respektive 15 år efter det att diagnosen hårcellsleukemi ställts. Efter behandling med kladribin ligger incidensen för sekundär malignitet på 0% till 9,5%, efter en medelobservationsperiod på 2,8 till 8,5 år. Frekvensen för sekundär malignitet efter behandling med kladribin var 3,4% för samtliga 232 patienter med hårcellsleukemi som behandlades under en 10-årsperiod. Den högsta incidensen för sekundär malignitet med kladribin var 6,5% efter en medeluppföljning på 8,4 år. Patienter som behandlats med kladribin ska därför observeras regelbundet.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression är mest märkbar under den första månaden efter behandling, och transfusion med röda blodkroppar eller trombocyter kan vara nödvändig. Patienter med tecken på benmärgssuppression ska behandlas med försiktighet, eftersom ytterligare suppression av benmärgen kan förväntas. Terapeutiska för- och nackdelar måste noggrant utvärderas för patienter med aktiv eller misstänkt infektion. Risken för svår myelotoxicitet och långvarig immunosuppression är förhöjd hos patienter med sjukdomsrelaterad benmärgsinfiltration och hos patienter som tidigare erhållit myelosuppressiv behandling. I dylika fall krävs dosreduktion och regelbundna kontroller av patienten. Pancytopeni är normalt reversibel och graden av benmärgsaplasi är dosberoende. En ökad incidens av opportunistiska infektioner kan förväntas under behandlingen och upp till 6 månader efter behandling med kladribin. Noggranna och regelbundna kontroller av blodvärden i perifert blod är nödvändiga under behandling och upp till 2 - 4 månader efter behandling med kladribin, för att upptäcka eventuella biverkningar och komplikationer (anemi, neutropeni, trombocytopeni, infektioner, hemolys eller blödningar) samt för att övervaka den hematologiska återhämtningen. Feber av okänd orsak uppträder ofta hos patienter som behandlas för hårcellsleukemi. Den förekommer framför allt under de fyra första behandlingsveckorna. Orsaken till feberepisoder ska utredas med lämpliga laboratorie- och röntgenundersökningar. Mindre än en tredjedel av fallen har samband med en dokumenterad infektion. I händelse av feber som har samband med infektioner eller agranulocytos är antibiotikabehandling indicerad.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det föreligger inga data från användning av kladribin hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Den kliniska erfarenheten är mycket begränsad, och säkerheten vid användning av kladribin till sådana patienter är inte fastställd (se avsnitt 4.3 och 5.2). Försiktighet är nödvändig vid behandling av patienter med känd eller misstänkt nedsatt njur- eller leverfunktion. För alla patienter som behandlas med kladribin rekommenderas regelbunden bedömning av njur- och leverfunktion utifrån den kliniska bilden.

Äldre

Äldre patienter ska behandlas genom individuell bedömning och noggranna kontroller av blodvärden och av njur- och leverfunktion. Riskerna måste bedömas från fall till fall (se avsnitt 4.2).

Förebyggande av tumörlyssyndrom

För att reglera serumhalten av urinsyra samt för adekvat eller ökad hydrering hos patienter med stor tumörbörda, ska profylaktisk allopurinolbehandling sättas in 24 timmar innan kemoterapi inleds. En daglig oral dos på 100 mg allopurinol rekommenderas under en period om 2 veckor. Om urinsyra ackumuleras så att värdena överstiger det normala intervallet, kan dosen allopurinol ökas till 300 mg/dag.

Fertilitet

Män som behandlas med kladribin ska rekommenderas att inte avla något barn i minst upp till 3 månader efter behandlingen, samt att söka råd om infrysning av sperma före behandlingen, på grund av risken för sterilitet efter behandling med kladribin (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Leuject innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av eventuell ökning av hematologisk toxicitet och benmärgssuppression får kladribin inte användas samtidigt med andra myelosuppressiva medel. Någon påverkan av kladribin på aktiviteten hos andra antineoplastiska medel har inte observerats *in vitro* (t.ex. doxorubicin, vinkristin, cytarabin eller cyklofosfamid) eller *in vivo*. I en *in vitro*-studie påvisades emellertid korsresistans mellan kladribin och klometin. *In vivo*-korsreaktion utan förlust av aktivitet har beskrivits för cytarabin.

På grund av likartad intracellulär metabolism kan korsresistans med andra nukleosidanaloger, såsom fludarabin eller 2'-deoxykoformycin, förekomma. Samtidig tillförsel av kladribin och nukleosidanaloger kan därför inte rekommenderas.

Kortikosteroider har visats öka risken för svåra infektioner vid användning i kombination med kladribin och ska därför inte ges samtidigt med kladribin.

Eftersom interaktioner kan förväntas med adenosinupptagshämmare och läkemedel som är föremål för intracellulär fosforylering, såsom antivirala medel, rekommenderas inte samtidig användning med kladribin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kladribin framkallar svåra medfödda missbildningar vid tillförsel under graviditet. Djurstudier och *in vitro*-studier på humana cellinjer har visat på teratogena och mutagena egenskaper hos kladribin. Kladribin är kontraindicerat vid graviditet.

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i 6 månader efter den sista dosen av kladribin. Om en graviditet inträffar under behandling med kladribin ska kvinnan informeras om de tänkbara riskerna för fostret.

Amning

Det är inte känt om kladribin utsöndras i modersmjölken. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet är amning kontraindicerat under behandling med kladribin och i 6 månader efter den sista dosen av kladribin.

Fertilitet

Effekten av kladribin på fertiliteten har inte undersökts på djur. En toxicitetsstudie på cynomolgusapor har emellertid visat att kladribin hämmar mognaden av snabbt delande celler inklusive testikelceller. Effekten på människans fertilitet är inte känd. Antineoplastiska substanser som kladribin, som stör DNA-, RNA- och proteinsyntesen, kan förväntas ha en negativ effekt på mänsklig gametogenes (se avsnitt 5.3).

Män som behandlas med kladribin ska använda effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 3 månader efter den sista dosen av kladribin, samt söka rådgivning om kryokonservering av sperma före behandlingen, på grund av risken för sterilitet vid behandling med kladribin (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Leuject har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om vissa biverkningar med möjlig inverkan på prestationsförmågan uppkommer (t.ex. yrsel som är mycket vanligt, eller dåsighet som kan förekomma på grund av anemi, vilket är mycket vanligt) ska patienterna uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mycket vanliga biverkningar som observerats vid de tre mest relevanta kliniska prövningarna med kladribin (279 patienter som behandlats på olika indikationer och 62 patienter med hårcellsleukemi (HCL)) är myelosuppression, särskilt svår neutropeni (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), svår trombocytopeni (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) och svår anemi (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), liksom svår immunosuppression/lymfopeni (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infektioner (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) och feber (upp till 64%).

Kulturnegativ feber efter behandling med kladribin uppträder hos 10-40 % av patienterna med hårcellsleukemi, men ses sällan hos patienter med andra neoplastiska sjukdomar. Hudutslag (2-31 %) beskrivs främst hos patienter med andra samtidigt administrerade läkemedel som är kända för att orsaka utslag (antibiotika och/eller allopurinol). Magtarmbiverkningar som illamående (5-28%), kräkningar (1-13%) och diarré (3-12%), samt trötthet (2-48%), huvudvärk (1-23%) och minskad aptit (1-22 %) har rapporterats under pågående behandling med kladribin. Det är osannolikt att kladribin framkallar håravfall. Mild och övergående alopeci som varade några dagar observerades hos 4 av 523 patienter i behandling, men kunde inte definitivt associeras med kladribin.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats listas i tabellen nedan efter frekvenskategori och organsystem. Frekvensen definieras på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Allvarlighetsgrader framgår av texten efter tabellen.

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: infektioner* (t. ex. pneumoni*, septikemi*)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga: sekundära maligniteter* Sällsynta: tumörlyssyndrom*
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: pancytopeni/myelosuppression*, neutropeni, trombocytopeni, anemi, lymfopeni Mindre vanliga: hemolytisk anemi* Sällsynta: hypereosinofili Mycket sällsynta: amyloidos
Immunsystemet	Mycket vanliga: immunosuppression* Sällsynta: transplantat-mot-värdreaktion*
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga: försämrad aptit Mindre vanliga: kakexi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: huvudvärk, yrsel Vanliga: sömnsvårigheter, ångest Mindre vanliga: somnolens, parestesi, letargi, polyneuropati, förvirring, ataxi Sällsynta: apoplexi, neurologiska tal- och sväljstörningar Mycket sällsynta: depression, epileptiska anfall
Ögon	Mindre vanliga: konjunktivit Mycket sällsynta: blefarit
Hjärtat	Vanliga: takykardi, blåsljud, hypotension, näsblod, myokard-ischemi* Sällsynta: hjärtsvikt, förmaksflimmer, hjärtinkompensation
Blodkärll	Mycket vanliga: purpura Vanliga: petekier, blödningar* Mindre vanliga: flebit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga: onormala andningsljud, onormala bröstljud, hosta Vanliga: andfåddhet, interstitiella lunginfiltrat oftast beroende på infektiös etiologi, mukositt Mindre vanliga: faryngit Mycket sällsynta: lungemboli
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: illamående, kräkningar, förstoppning, diarré Vanliga: gastrointestinala smärtor, flatulens Sällsynta: ileus
Lever och gallvägar	Vanliga: reversibel, oftast lindrig ökning av bilirubin och transaminaser Sällsynta: leversvikt Mycket sällsynta: kolecytit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: utslag, lokalt exantem, diafores Vanliga: klåda, hudsmärtor, erytem, urticaria Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom/Lyells syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: myalgi, artralgi, artrit, skelettsmärter
Njurar och urinvägar	Sällsynta: njursvikt
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga: reaktioner vid injektionsstället, feber, trötthet, frossbrytningar, asteni Vanliga: ödem, sjukdomskänsla, smärta

*se beskrivningen nedan.

Beskrivning av valda biverkningar

Icke-hematologiska biverkningar

De icke-hematologiska biverkningarna är i regel lindriga till måttliga. Behandling av illamående med antiemetika är oftast inte nödvändig. Biverkningar relaterade till hud och subkutan vävnad är normalt lindriga till medelsvåra och övergående, och försvinner vanligen inom 30 dagar.

Blodvärden

Eftersom patienter med aktiv hårcellsleukemi oftast har låga blodvärden, särskilt neutrofilantal, har mer än 90% av dessa patienter övergående svår neutropeni ($< 1,0 \times 10^9/l$). Användning av hematopoietiska tillväxtfaktorer förbättrar varken neutrofilantalet eller minskar förekomsten av feber. Svår trombocytopeni ($< 50 \times 10^9/l$) observeras hos cirka 20% till 30% av alla patienter. Lymfocytopeni som varar i flera månader och immunosuppression med ökad risk för infektioner kan förväntas. Återbildning av cytotoxiska T-lymfocyter och naturliga mördarceller sker mellan 3 och 12 månader efter behandling. En fullständig normalisering av antalet T-hjälpareller och B-lymfocyter kan dröja i upp till 2 år. Kladribin framkallar en påtaglig och långvarig minskning av antalet T-lymfocyter av typ CD4+ och CD8+. För närvarande saknas erfarenhet av eventuella långtidseffekter av denna immunosuppression.

Infektioner

I sällsynta fall har rapporterats om svåra långvariga lymfocytopenier, som emellertid inte kan kopplas till sena infektiösa komplikationer. Mycket vanliga svåra komplikationer, ibland med dödlig utgång, är opportunistiska infektioner (med t. ex. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, candida, herpesvirus, cytomegalovirus och atypiska mykobakterier). Fyrtio procent av de patienter som behandlades med kladribin i en dos på 0,7 mg/kg kroppsvikt per behandlingscykel drabbades av infektioner. Dessa var i genomsnitt allvarligare än de infektioner som uppträdde hos 27% av alla patienter som fick en minskad dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt per behandlingscykel. Fyrtiotre procent av patienterna med hårcellsleukemi fick komplikationer i form av infektioner av en standarddos. En tredjedel av dessa infektioner måste betraktas som allvarliga (t. ex. septikemi, pneumoni). Minst 10 fall av akut autoimmun hemolytisk anemi har rapporterats. Alla patienter behandlades framgångsrikt med kortikosteroider.

Sällsynta allvarliga biverkningar

Allvarliga biverkningar såsom ileus, allvarlig leversvikt, njursvikt, hjärtsvikt, förmaksflimmer, hjärtdekompensation, apoplexi, neurologiska tal- och sväljstörningar, tumörlyssyndrom med akut njursvikt, transfusionsrelaterad transplantat-mot-värdreaktion, Stevens -Johnsons syndrom/Lyells syndrom (toxisk epidermal nekrolys), hemolytisk anemi, hypereosinofili (med huderytem, klåda och ansiktsödem) är sällsynta.

Dödsfall

De flesta dödsfall som relaterats till läkemedlet var en följd av infektiösa komplikationer. Vid ytterligare sällsynta fall med dödlig utgång, som rapporterats i samband med kladribin-kemoterapi, förelåg sekundär malignitet, cerebroinfarkt, kardiovaskulär infarkt, transplantat-mot-värdreaktion förorsakad av upprepade transfusioner med ej strålbehandlat blod, tumörlyssyndrom med hyperurikemi, metabolisk acidosis och akut njursvikt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ofta observerade symptom efter en överdos är illamående, kräkningar, diarré, svår benmargssuppression (med anemi, trombocytopeni, leukopeni och agranulocytos), akut njurinsufficiens samt irreversibel neurotoxicitet (parapares/quadripares), Guillain-Barrés syndrom och Brown-Séquards syndrom. Akut, irreversibel neuro- och nefrotoxicitet har beskrivits för enstaka patienter som behandlats med en dos som var ≥ 4 gånger högre än den som rekommenderas för behandling av härcellsleukemi.

Ingen specifik antidot finns. Vid överdosering ska behandling med kladribin omedelbart avbrytas. Patienten ska observeras noggrant och adekvata stödåtgärder (blodtransfusion, dialys, hemofiltrering, infektionsbehandling etc.) sättas in. Hematologisk uppföljning i minst fyra veckor bör utföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Purinanaloger ATC-kod: L01BB04

Kladribin är en purinnukleosidanalogue som verkar som antimetabolit. Substitution av en väteatom med en kloratom i ställning 2 i molekylen skiljer kladribin från dess naturliga motsvarighet 2'-deoxyadenosin och gör molekylen resistent mot deaminering av adenosindeaminas.

Verkningsmekanism

Kladribin är en prodrug, som snabbt tas upp i celler efter parenteral tillförsel, och fosforyleras intracellulärt till den aktiva nukleotiden 2-klorodeoxyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) av deoxycytidinkinas (dCK). En ackumulering av aktiv CdATP observeras framför allt i celler med hög dCK-aktivitet och låg deoxynukleotidasaktivitet, speciellt i lymfocyter och andra hematopoietiska celler. Kladribins cytotoxicitet är dosberoende. Icke-hematologisk vävnad tycks inte påverkas, vilket

förklarar den låga förekomsten av icke-hematopoietisk toxicitet med kladribin.

Till skillnad från andra nukleosidanaloger är kladribin toxiskt för både snabbt prolifererande och vilande celler. Ingen cytotoxisk effekt av kladribin kunde observeras i cellinjer från solida tumörer. Verkningsmekanismen för kladribin tillskrivs inkorporeringen av CdATP i DNA-strängar: syntesen av ny DNA i celler under delning är blockerad, och reparationsmekanismen för DNA är inhiberad. Detta resulterar i en ackumulering av DNA-strängsbrott och en minskning av NAD(nikotinamiddinukleotid)-koncentrationen och ATP-koncentrationen, även i vilande celler. Dessutom inhiberar CdATP enzymet ribonukleotidreduktas, vilket ansvarar för omvandlingen av ribonukleotider till deoxyribonukleotider. Celldöd orsakas av energibrist och apoptos.

Klinisk effekt

I den kliniska prövning som använde kladribin subkutan behandlades 63 patienter med hårcellsleukemi (33 nydiagnostiserade patienter och 30 patienter med återfall eller progressiv sjukdom). Den totala responsfrekvensen var 97 % med långvarig remission, där 73 % var patienterna kvar i komplett remission vid uppföljning efter fyra år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kladribin uppvisar fullständig biotillgänglighet efter parenteral administrering. Medelytan under plasmakoncentrations-tid-kurvan (AUC) är jämförbar efter kontinuerlig och intermittent två timmar lång intravenös infusion och efter subkutan injektion.

Distribution

Efter subkutan bolusinjektion av en kladribindos på 0,14 mg/kg nås $C_{\max}$ på 91 ng/ml efter i genomsnitt bara 20 minuter. I en annan studie, med användning av en dos på 0,10 mg/kg kroppsvikt/dag, var $C_{\max}$ efter kontinuerlig intravenös infusion 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 timmar), jämfört med 51 ng/ml efter subkutan bolusinjektion ($t_{\max}$: 25 minuter).

Den intracellulära koncentrationen av kladribin är 128 till 375 gånger högre än dess plasmakoncentration.

Medeldistributionsvolymen för kladribin är 9,2 l/kg. Plasmaproteinbindningen av kladribin uppgår till i genomsnitt 25% med en stor interindividuell variation (5–50%).

Biotransformation

Kladribin, som är en prodrug, metaboliseras intracellulärt, huvudsakligen av deoxycytidinkinas till 2-klorodeoxyadenosin-5'-monofosfat, som i sin tur fosforyleras till difosfatet av nukleosidmonofosfatkinas och till den aktiva metaboliten 2-klorodeoxyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) av nukleosiddifosfatkinas.

Eliminering

Farmakokinetiska studier på människa visade att plasmakoncentrationskurvan för kladribin följer en 2- eller 3-kompartimentmodell med α - och β -halveringstider på i genomsnitt 35 minuter respektive 6,7 timmar. Den biexponentiella minskningen av serumkoncentrationen av kladribin efter subkutan bolusinjektion är jämförbar med elimineringsparametrarna efter tvåtimmarsinfusion (iv) med en initial och terminal halveringstid på cirka 2 respektive 11 timmar. Den intracellulära retentionstiden för kladribinnukleotider *in vivo* är klart förlängd jämförd med retentionstiden i plasma: halveringstider $t_{1/2}$ på initialt 15 timmar och därefter mer än 30 timmar kunde uppmätas i leukemiceller.

Kladribin elimineras huvudsakligen via njurarna. Den renala utsöndringen av icke-metaboliserat kladribin inträffar inom 24 timmar och motsvarar 15 och 18% av dosen efter tvåtimmarsinfusion (iv) respektive subkutan tillförsel. Vad som händer med resten av dosen är okänt. Genomsnittlig plasmaclearance uppgår till 794 ml/min efter intravenös infusion och till 814 ml/min efter subkutan

bolusinjektion med en dos på 0,10 mg/kg kroppsvikt/dag.

Speciella populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns inga tillgängliga studier av kladribin hos patienter med njur- eller leversvikt (se även avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Den kliniska erfarenheten är mycket begränsad, och säkerheten vid användning av kladribin till dessa patienter är inte fastställd. Leuject är kontraindicerat för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Användning av kladribin till barn har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Äldre

Erfarenhet från patienter över 65 år är begränsad. Äldre patienter bör behandlas utifrån individuella bedömningar, och med noggrann övervakning av blodvärden och av njur- och leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kladribin är måttligt akut toxiskt i mus, med ett LD₅₀-värde på 150 mg/kg efter intraperitoneal tillförsel.

I studier med kontinuerlig intravenös infusion under 7–14 dagar till cynomolgusapor var målorganen immunsystemet ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), benmärg, hud, slemhinnor, nervsystem, testiklar ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) och njurar (≥ 1 mg/kg/dag). I de fall utgången inte var dödlig, tycktes de flesta eller samtliga dessa effekter vara långsamt reversibla då exponeringen upphörde.

Kladribin är teratogent hos möss (vid doser på 1,5–3,0 mg/kg/dag givet dag 6–15 av dräktigheten). Effekter på bröstbensbildning kunde observeras vid 1,5 och 3,0 mg/kg/dag. En ökad frekvens av resorptioner, färre levande avkommor/kull, minskade fostervikter och en ökad frekvens av huvud-, bål- och efterfödelsmissbildningar kunde observeras vid 3,0 mg/kg/dag. Hos kaniner är kladribin teratogen vid doser på 3,0 mg/kg/dag (given dag 7–19 av dräktigheten). Vid denna dos observerades allvarliga abnormiteter på extremiteterna, liksom en signifikant minskning av den genomsnittliga fostervikten. Minskad benbildning observerades vid dosen 1,0 mg/kg/dag.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

Långtidsstudier på djur för utvärdering av den karcinogena potentialen hos kladribin har inte genomförts. Baserat på tillgängliga data kan den karcinogena potentialen av kladribin i människa ej bedömas.

Kladribin är ett cytotoxiskt läkemedel, som är mutagent för odlade mammalieceller. Kladribin inkorporeras i DNA-strängar och hämmar DNA-syntes och -reparation. Exponering för kladribin inducerar DNA-fragmentering och celldöd i olika normala celler och leukemiska celler och cellinjer vid koncentrationer mellan 5 nM och 20 μ M.

Fertilitet

Kladribins inverkan på fertiliteten har inte studerats i djur. En toxicitetsstudie med cynomolgusapor har emellertid visat att kladribin hämmar mognaden av celler med en snabb delningstakt inklusive testikelceller. Effekten på humanfertilitet är inte känd. Antineoplastiska substanser som kladribin, vilka interfererar med DNA-, RNA- och proteinsyntes, kan förväntas ha negativ effekt på human gametogenes (se avsnitt 4.4 och 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Leuject får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Leuject ska användas omedelbart efter öppnande, såvida inte öppning skett på sådant sätt att mikrobiologisk kontaminering kan uteslutas. Om Leuject inte används omedelbart efter öppnande, är det användaren som ansvarar för användningstiden och förvaringsbetingelserna.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8°C).

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska av typ I med gummipropp (bromobutyl) och aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 5 flaskor innehållande 5 ml lösning. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rutiner för korrekt hantering och kassering av antineoplastiska läkemedel ska beaktas. Cytotoxiska läkemedel ska hanteras med försiktighet. Gravida kvinnor ska undvika kontakt med läkemedlet.

Användning av engångshandskar och skyddskläder rekommenderas vid hantering och administrering av Leuject. Om Leuject kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska det kontaminerade området omedelbart sköljas med mycket stora mängder vatten.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning.

Flaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65252

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-01-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-08