

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leustatin, 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Cladribin

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Cladribin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Leustatin Konzentrat ist eine klare, farblose, isotonische Lösung.
Das Konzentrat hat einen pH-Wert im Bereich von 5,5 bis 8.

4. KLINISCHE ANAGBEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leustatin ist für die Behandlung der Haarzell-Leukämie (HCL) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Behandlung der Haarzell-Leukämie besteht aus einem einzigen Zyklus mit Leustatin, bei dem 0,09 mg/kg/Tag [3,6 mg/m²/Tag] als kontinuierliche intravenöse Infusion über 7 aufeinanderfolgende Tage angewendet werden. Von dieser Dosierungsempfehlung sollte nicht abgewichen werden. Bei Nichtansprechen des Patienten auf den initialen Behandlungszyklus mit Leustatin ist ein Nutzen zusätzlicher Behandlungszyklen unwahrscheinlich. Begrenzte Erfahrungen deuten jedoch darauf hin, dass bei Patienten, die nach einem anfänglichen Ansprechen auf Leustatin einen Rückfall erleiden, zusätzliche Zyklen von Nutzen sein können.

Art der Anwendung

Leustatin muss vor der Anwendung verdünnt werden. Da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatische Agenzien enthält, muss die Herstellung der Leustatin-Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen und angemessenen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des Umfeldes erfolgen. Vollständige Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Im Falle einer versehentlichen extravasären Anwendung des Arzneimittels ist eine lokale Schädigung des Gewebes unwahrscheinlich. Bei Extravasation soll die Anwendung unverzüglich beendet und in einer anderen Vene wieder aufgenommen werden. Andere empfohlene lokale Maßnahmen sind das Hochlagern des Arms und die Anwendung einer Eispackung, um eine Schwellung zu vermindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leustatin ist ein potentes, antineoplastisches Arzneimittel mit potentiell toxischen Nebenwirkungen. Es soll nur von einem in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arzt angewendet werden.

Schwere Infektionen (z. B. Atemwegsinfektionen, Pneumonie und virale Infektionen der Haut) einschließlich mit letalem Ausgang (z. B. Sepsis) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Aktive Infektionen sollten bei Patienten vor einer Behandlung mit Leustatin behandelt werden. Patienten mit positivem Coombs-Test sollten sorgfältig auf eine potentielle Hämolyse hin überwacht werden.

Für Patienten mit initial hohen Leukozytenwerten sollten Allopurinol und eine adäquate Hydratation erwogen werden, um die Folgen eines möglicherweise auftretenden Tumorlyse-Syndroms zu mildern.

Zur Erkennung möglicher Infektionen sollten Patienten engmaschig überwacht werden. Im Falle von Herpesvirus-Infektionen sollten die Patienten umgehend mit Aciclovir therapiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält 35,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,77% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ältere Patienten sollten für die Behandlung individuell eingeschätzt und sorgfältig hinsichtlich des Blutbildes und der Nieren- und Leberfunktion überwacht werden. Das Risiko erfordert eine Fall-zu-Fall-Beurteilung.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Im Zusammenhang mit Cladribin wurde über Fälle von PML, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML 6 Monate bis mehrere Jahre nach der Behandlung mit Cladribin berichtet. Ein Zusammenhang mit einer verlängerten Lymphopenie wurde bei mehreren dieser Fälle berichtet. Ärzte sollten PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Zeichen oder Symptomen berücksichtigen.

Das vorgeschlagene Vorgehen in Bezug auf PML beinhaltet eine neurologische Konsultation, eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie eine Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit im Hinblick auf DNS des JC-Virus (JCV) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder eine Biopsie des Gehirns mit Untersuchung auf JCV. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Eine zusätzliche Nachbeobachtung und Beurteilung kann notwendig sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Patienten mit Verdacht auf PML sollten keine weiteren Behandlungen mit Cladribin erhalten.

Knochenmarksuppression

Bei Anwendung von Leustatin muss mit einer Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie gerechnet werden. Diese sind normalerweise rückbildungsfähig und scheinen dosisabhängig zu sein. In klinischen Studien nahmen während der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn die mittleren Zellzahlen der Thrombozyten und der gesamten neutrophilen Granulozyten und die Hämoglobin-Konzentration ab. Eine Normalisierung erfolgte nach 15 Tagen, 5 Wochen bzw. 8 Wochen. Die Knochenmarksuppression durch Leustatin ist besonders während des ersten Monats nach der Behandlung ausgeprägt. Eine sorgfältige hämatologische Überwachung, besonders während der ersten 4 bis 8 Wochen nach der Behandlung mit Leustatin, wird empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Knochenmarksuppression jeglicher Ursache sollte vorsichtig vorgegangen werden, weil eine weitere Unterdrückung der Knochenmarkfunktion erwartet werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Aufgrund der ausgedehnten Immunsuppression durch Purin-Nukleosid-Analoga wie Leustatin besteht ein potentielles Risiko für sekundäre Malignome. Auch primäre hämatologische Malignome sind ein Risikofaktor für sekundäre Malignome.

Nach Ergebnissen einer retrospektiven Studie ist die Inzidenz von Prostatakarzinomen bei mit Leustatin behandelten Patienten mit Haarzell-Leukämie gegenüber nicht mit Leustatin behandelten Patienten mit Haarzell-Leukämie erhöht. Es wird empfohlen, Patienten nach einer Therapie mit Leustatin im Hinblick auf das Auftreten eines Prostatakarzinoms sorgfältig zu überwachen.

Neurotoxizität

Bei Patienten, die mit hohen Leustatin-Dosen durch kontinuierliche Infusion (das Vier- bis Neunfache als für die Haarzell-Leukämie empfohlen) behandelt wurden, wurde über schwere periphere axonale Neurotoxizität (einschließlich irreversibler Paraparese und Tetraparese) berichtet. Neurologische Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine Demyelinisierung. Neurotoxizität scheint dosisabhängig zu sein, jedoch wurde auch bei der empfohlenen Dosierung selten über schwerwiegende Neurotoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von Neurotoxizität sollte die Therapie verschoben oder beendet werden.

Effekte bei hohen Dosen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Unter hohen Dosen (vier- bis neunmal höher als zur Therapie der Haarzell-Leukämie empfohlen) wurden bei Patienten, die mit Leustatin über 7 bis 14 Tage in Verbindung mit der Gabe von Cyclophosphamid und einer Ganzkörperbestrahlung auf eine Knochenmarktransplantation vorbereitet wurden, Symptome schwerer, irreversibler Nervenschädigungen, akutes Nierenversagen, schwere Knochenmarksuppression oder gastrointestinale Symptome beobachtet.

Fieber/Infektion

In klinischen Studien kam es unter der Anwendung von Leustatin bei ca. 72% (89/124) der Patienten zu Fieber. Die meisten febrilen Episoden traten während des ersten Monats auf. In den meisten Fällen ließ sich kein Erreger nachweisen.

Da Fieber meist bei neutropenischen Patienten auftrat, sollten die Patienten vor allem während des ersten Therapiemonats engmaschig überwacht und bei klinischer Indikation eine Antibiose eingeleitet werden. Die Fieberursache sollte durch angemessene diagnostische Tests ermittelt werden. Die Anwendung dieses Arzneimittels an Patienten mit bestehender Infektion sollte einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden. Da Fieber mit erhöhtem Flüssigkeitsverlust einhergehen kann, müssen die Patienten stets gut hydriert sein (siehe Abschnitt 4.8).

Folgende Faktoren wurden mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion in Verbindung gebracht: eine vorherige Chemotherapie, eine Infektion vor der Cladribin-Behandlung sowie die Diagnose einer chronisch lymphatischen Leukämie oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms.

Tumorlyse-Syndrom

Es wurde über seltene Fälle von Tumorlyse-Syndrom bei Patienten mit Tumoren des blutbildenden Systems, die eine große Tumormasse hatten und mit Cladribin behandelt wurden, berichtet.

Auswirkungen auf die Nieren- und Leberfunktion

Einige Patienten, die Leustatin in hohen Dosen erhielten, entwickelten akutes Nierenversagen. Da zur Dosierung bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz keine adäquaten Daten vorliegen, sollte der Einsatz des Arzneimittels bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Wie bei anderen potenten Chemotherapeutika auch, sollte insbesondere bei Patienten mit vorhandener Nieren- oder Leberfunktionsstörung bei klinischer Indikation eine Überwachung der Nieren- und Leberfunktion erfolgen. Bei Auftreten von Nephrotoxizität sollte die Therapie verschoben oder beendet werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Laboruntersuchungen

Während und nach der Behandlung sollte das hämatologische Profil des Patienten regelmäßig hinsichtlich des Ausmaßes der hämatopoetischen Suppression untersucht werden.

Karzinogenese/Mutagenese

Zur Karzinogenität von Cladribin wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Basierend auf der nachgewiesenen Genotoxizität von Cladribin, kann sein karzinogenes Potential jedoch nicht

ausgeschlossen werden. In Säugetierzellen in Kultur verursacht Cladribin ein Ungleichgewicht der intrazellulären Desoxyribonukleotidtriphosphat-Pools. Dieses Ungleichgewicht resultiert in der Hemmung der DNS-Synthese und DNS-Reparatur, woraus sich DNS-Strangbrüche mit nachfolgendem Zelltod ergeben. Bei Konzentrationen von 0,3 mmol betrug die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNS humaner lymphoblastischer Zellen 90%. Auch Cladribin wurde in die DNS dieser Zellen inkorporiert. Cladribin induzierte sowohl im Knochenmark-Mikronucleus-Assay *in vivo* an Mäusen als auch in einem *In-vitro*-Assay an CHO-WBL-Zellen chromosomale Effekte. Cladribin war gegenüber Bakterien nicht mutagen und verursachte keine DNS-Synthese in primären Leberzellkulturen von Ratten.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei intravenöser Anwendung an Cynomolgus-Affen supprimierte Leustatin schnell wachsende, einschließlich testikuläre Zellen. Männern, die mit Leustatin behandelt werden, soll daher empfohlen werden, bis zu 6 Monate nach der letzten Leustatin-Dosis kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht nachgewiesen. In einer Phase-I-Studie mit Patienten im Alter von 1-21 Jahren mit Leukämie wurde Leustatin in einer Dosierung von 3-10,7 mg/m²/Tag (das Einhalb- bis Zweifache der empfohlenen Dosis für Haarzell-Leukämie) für 5 Tage durch kontinuierliche intravenöse Infusion angewendet. Als Dosis-limitierende Toxizität trat schwerwiegende Knochenmarksuppression mit ausgeprägter Neutropenie und Thrombozytopenie auf. Bei der höchsten Dosis entwickelten 3 von 7 Patienten eine irreversible Knochenmarksuppression und letale systemische bakterielle oder Pilzinfektionen. Einzel-Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger oder nach vorausgehender Anwendung von Arzneimitteln, die eine Knochenmarksuppression hervorrufen können, ist Vorsicht angezeigt. Ebenso ist Vorsicht angezeigt, wenn andere immunsuppressive oder myelosuppressive Arzneimittel im Anschluss an eine Leustatin-Therapie angewendet werden sollen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Durch das erhöhte Infektionsrisiko im Zustand der Immunsuppression durch Chemotherapeutika wie Leustatin wird die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die eine Leustatin-Infusion erhalten, nicht empfohlen.

Aufgrund der ähnlichen intrazellulären Metabolisierung kann mit Nukleosidanaloga wie Fludarabin oder 2'-Deoxycoformycin eine Kreuzresistenz auftreten. Von der gleichzeitigen Anwendung anderer Nukleosidanaloga mit Cladribin wird deshalb abgeraten.

Da mit Substanzen wie antiviralen Wirkstoffen, die einer intrazellulären Phosphorylierung unterliegen oder mit Adenosin-Aufnahmehemmern (z. B. Didanosin, Tenofovir, Adefovir) Interaktionen zu erwarten sind, wird eine gemeinsame Anwendung nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen und Fertilität

Leustatin kann das Erbgut schädigen. Männern, die mit Leustatin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.4 *Beeinträchtigung der Fertilität*). Mit Männern sollte gegebenenfalls vor Therapiebeginn über die Familienplanung gesprochen und auf die Möglichkeit einer Spermakonservierung hingewiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende mit Leustatin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cladribin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 *Reproduktionstoxizität*).

Leustatin darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Falls Leustatin während einer Schwangerschaft angewendet wurde oder während der Behandlung mit Leustatin eine Schwangerschaft eintritt, wird empfohlen, die Patientin über die potentiellen gesundheitsschädlichen Wirkungen für das ungeborene Kind aufzuklären, und eine Schwangerschaftsberatung sollte in Anspruch genommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cladribin – der Wirkstoff von Leustatin – in die Muttermilch übergeht. Während und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende mit Leustatin soll nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des gesundheitlichen Zustandes der Patienten müssen diese bei Aktivitäten, die ein substantielles physisches Wohlbefinden erfordern, während einer Behandlung mit Leustatin Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Übersicht

Die Sicherheit von Leustatin wurde bei 576 mit Leustatin behandelten Patienten mit Haarzell-Leukämie (HCL) untersucht (Studien K90-091 und L91-048, n=576). Die Patienten erhielten mindestens 1 Injektion Leustatin und lieferten Sicherheitsdaten. Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus klinischen Studien zur Haarzell-Leukämie waren die am häufigsten, berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 10\%$): Pyrexie (33%), Fatigue (31%), Übelkeit (22%), Hautausschlag (16%), Kopfschmerzen (14%) und Reaktionen am Verabreichungsort (11%).

Neben den oben aufgeführten Nebenwirkungen zeigt Tabelle 1 Nebenwirkungen bei der Anwendung von Leustatin bei HCL-Patienten aus klinischen Studien sowie Erfahrungen nach Markteinführung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien zur Haarzell-Leukämie sowie nach Markteinführung

Systemorganklasse

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Septischer Schock^a

Gelegentlich: Opportunistische Infektionen^a

Sehr selten: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie^a

Nicht bekannt: Herpes Infektionen^{a,m}

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufig: Sekundäre Malignome^{a,l}, primäre hämatologische Malignome^{a,l}

<p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8)</p> <p><i>Häufig:</i> Hämolytische Anämie^{a,b}, febrile Neutropenie, Anämie</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Knochenmarksuppression mit andauernder Panzytopenie^a, aplastische Anämie^a, Hypereosinophilie^a, myelodysplastisches Syndrom^a</p>
<p>Erkrankungen des Immunsystems</p> <p><i>Häufig:</i> Überempfindlichkeit^a</p>
<p>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Tumorlyse-Syndrom^a</p>
<p>Psychiatrische Erkrankungen</p> <p><i>Häufig:</i> Verwirrtheit^{a,c}, Schlaflosigkeit, Angstgefühl</p>
<p>Erkrankungen des Nervensystems</p> <p><i>Sehr häufig:</i> Kopfschmerzen</p> <p><i>Häufig:</i> Benommenheit</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Herabgesetztes Bewusstsein^a, Neurotoxizität^{a,d}</p>
<p>Augenerkrankungen</p> <p><i>Häufig:</i> Konjunktivitis^a</p>
<p>Herzerkrankungen</p> <p><i>Häufig:</i> Tachykardie, Myokardischämie</p> <p><i>Selten:</i> Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen</p>
<p>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</p> <p><i>Häufig:</i> Interstitielle Lungeninfiltrate^{a,e}, Husten, Dyspnoe^f, ungewöhnliche Atemgeräusche, Rasselgeräusche</p>
<p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</p> <p><i>Sehr häufig:</i> Übelkeit</p> <p><i>Häufig:</i> Erbrechen, abdominaler Schmerz^g, Diarrhö, Obstipation, Blähungen</p>
<p>Leber- und Gallenerkrankungen</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Erhöhung der Bilirubinwerte^a, Erhöhung der Transaminasen^a</p>
<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</p> <p><i>Sehr häufig:</i> Hautausschlag^h</p> <p><i>Häufig:</i> Urtikaria^a, Hyperhidrose, Ekchymose, Petechien, Pruritus</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Stevens-Johnson-Syndrom^a</p>
<p>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</p> <p><i>Häufig:</i> Schmerzⁱ, Myalgie, Arthralgie</p>
<p>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</p> <p><i>Häufig:</i> Nierenversagen^{a,j}</p>
<p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8)</p> <p><i>Sehr häufig:</i> Pyrexie, Fatigue, Reaktionen am Verabreichungsort^k</p> <p><i>Häufig:</i> Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Muskelschwäche, verminderter Appetit</p>
<p>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</p> <p><i>Häufig:</i> Erguss</p>

^a Zusätzliche Nebenwirkungen, die seit Markteinführung berichtet wurden.

^b Hämolytische Anämie einschließlich autoimmun-hämolytische Anämie

^c Verwirrtheit beinhaltet auch Desorientiertheit

^d Neurotoxizität einschließlich peripherer sensorischer Neuropathie, motorischer Neuropathie (Lähmung), Polyneuropathie oder Paraparese. Schwere Neurotoxizität wurde jedoch nach einer Behandlung mit dem Cladribin-Standard-Dosierungsschema nur selten berichtet.

^e Interstitielle Lungeninfiltrate einschließlich Lungeninfiltration, interstitieller Lungenerkrankung, Lungenentzündung sowie pulmonaler Fibrose. In den meisten Fällen wurde eine infektionsbedingte Ätiologie ermittelt.

^f Dyspnoe schließt Dyspnoe, Belastungsdyspnoe und Keuchen ein.

^g Abdominaler Schmerz schließt Bauchbeschwerden, Bauchschmerz sowie Unter- oder Oberbauchschmerz mit ein.

- ^h Hautausschlag schließt Erythem, Hautausschlag, makulären, makulär-papulösen, papulösen, juckenden, pustulösen und erythematösen Hautausschlag ein.
- ⁱ Schmerz schließt Schmerz, Rücken-, Brust-, Arthritis- und Knochenschmerz und Schmerz in den Extremitäten ein.
- ^j Nierenversagen einschließlich akutem Nierenversagen und Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- ^k Beschwerden am Verabreichungsort schließen Beschwerden am Verabreichungsort, Katheter-bedingte Beschwerden (Zellgewebsentzündung, Erythem, Hämorrhagie oder Schmerz) sowie Reaktion an der Injektionsstelle (Erythem, Ödem und Schmerz) mit ein.
- ^l Aufgrund der andauernden Immunsuppression durch die Anwendung von Nukleosidanaloga wie Cladribin besteht ein Risiko für sekundäre Malignome. Primäre hämatologische Malignome sind ebenfalls ein Risikofaktor für sekundäre bösartige Tumoren.
- ^m Auftreten von Herpes-Infektionen (Herpesretinitis, Herpes zoster) auch noch mehrere Monate bis Jahre nach einer Therapie mit Leustatin.

Die folgenden Sicherheitsdaten basieren auf einer Untereinheit von 124 Patienten mit Haarzell-Leukämie (HCL), die in den Pivotalstudien K90-091 eingeschlossen waren.

Innerhalb des ersten Monats nach Behandlungsbeginn kam es bei 70% der Patienten zu schwerwiegender Neutropenie und bei 31% der Patienten zu Infektionen. Bei 72% der Patienten wurde Fieber beobachtet. Die meisten der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren vom Schweregrad her mild bis moderat.

Die meisten Übelkeitsepisoden verliefen mild und ohne Erbrechen und erforderten keine Antiemetika. Bei Patienten, die Antiemetika anforderten, war die Übelkeit, meist unter Anwendung von Chlorpromazin, leicht zu kontrollieren.

Hautausschlag verlief meist mild.

Knochenmarksuppression

Die Daten basieren auf einer Untereinheit von 124 Patienten, die in die Studien K90-091 eingeschlossen waren:

Eine Myelosuppression wurde während des ersten Monats nach Behandlungsbeginn mit Leustatin häufig beobachtet. Eine Neutropenie (Zellzahl $< 500 \times 10^6/l$) wurde bei 69% der Patienten beobachtet (im Vergleich zu 25% bei Behandlungsbeginn). Eine schwere Anämie (Hb $< 8,5$ g/dl) wurde bei 41% der Patienten (im Vergleich zu 12% initial) und eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 20 \times 10^9/l$) bei 15% der Patienten (im Vergleich zu 5% initial) beobachtet. 43% der Patienten erhielten im ersten Behandlungsmonat Transfusionen mit Erythrozyten und 13% mit Thrombozyten.

Die Behandlung mit Cladribin geht mit einer verlängerten Suppression der CD4- und einer vorübergehenden Suppression der CD8-Lymphozyten einher. Insbesondere die CD4-Suppression kann länger als ein Jahr nach Behandlung anhalten. Die klinische Signifikanz der verlängerten CD4-Suppression ist unklar.

Auch länger anhaltende Panzytopenie ($< 35\%$) wurde beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Panzytopenie durch die der Krankheit zugrunde liegende Knochenmarksfibrose bedingt ist oder durch die Toxizität von Leustatin.

Fieber/Infektion

Die Daten basieren auf einer Untereinheit von 124 Patienten, die in die Studien K90-091 eingeschlossen waren:

Fieber war eine häufig beobachtete Reaktion während des ersten Studienmonats. 12% der Patienten hatten in dieser Zeit hohes Fieber mit Temperaturen ≥ 40 °C. Bei 31% der Fieberpatienten lagen nachweislich Infektionen vor (13,7% der Patienten hatten bakterielle, 6,5% virale und 6,5% der Patienten Pilzinfektionen). 70% dieser Patienten wurden empirisch mit Antibiotika behandelt. Bei 7% aller Patienten wurden schwere, inklusive letale Infektionen (z. B. Sepsis, Pneumonie) beobachtet. Während des zweiten Monats betrug die Gesamtinfektionsrate 8%. Diese Infektionen waren schwach bis mäßig, und es wurden keine schwerwiegenden systemischen Infektionen beobachtet. Nach dem dritten Monat traten Infektionen seltener oder gleich häufig wie direkt vor der Behandlung mit Leustatin auf.

Unter den 124 HCL-Patienten, die in die beiden Studien aufgenommen wurden, gab es 6 Todesfälle nach Behandlungsende. Ein Patient verstarb aufgrund einer Infektion, zwei wegen einer bestehenden Herzerkrankung und zwei wegen fortbestehender Haarzell-Leukämie mit infektionsbedingten Komplikationen. Ein Patient starb wegen fortschreitender Erkrankung nach einer zusätzlichen Behandlung mit einem anderen Chemotherapeutikum.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht nachgewiesen. In einer Phase-I-Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-21 Jahren mit Leukämie wurde Leustatin durch kontinuierliche, intravenöse Infusion in einer Dosierung von 3-10,7 mg/m²/Tag für 5 Tage angewendet (das Einhalb- bis Zweifache der empfohlenen Dosis für Haarzell-Leukämie). Als Dosis-limitierende Toxizität traten schwere Knochenmarksuppression mit ausgeprägter Neutropenie und Thrombozytopenie auf. Bei der höchsten Dosis entwickelten 3 von 7 Patienten eine irreversible Knochenmarksuppression und letale systemische bakterielle oder Pilzinfektionen. Besondere Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, schwere Knochenmarksuppression (einschließlich Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie oder Agranulozytose), akute Niereninsuffizienz sowie irreversible Neurotoxizität (Paraparese/Quadriparese), Guillain-Barré- und Brown-Séquard-Syndrom. Akute irreversible Neuro- und Nephrotoxizität wurde bei Patienten beschrieben, die mit Dosen behandelt wurden, die viermal so hoch als das empfohlene Therapier regime für HCL oder noch höher waren.

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt.

Bei Überdosierung soll Cladribin sofort abgesetzt, der Patient sorgfältig beobachtet und geeignete supportive Maßnahmen eingeleitet werden (Bluttransfusionen, Hämofiltration, antiinfektiöse Therapie etc.). Patienten, bei denen Cladribin überdosiert wurde, müssen hämatologisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Purin-Analoga
ATC-Code: L01BB04

Zelluläre Resistenz und Sensitivität

Die selektive Toxizität von Cladribin (2-CDA) gegenüber bestimmten normalen und malignen Lymphozyten- und Monozytenpopulationen basiert auf den relativen Aktivitäten von Desoxycytidinkinase und Desoxynukleotidase. Cladribin passiert die Zellmembranen passiv.

In Zellen, in denen das Verhältnis von Desoxycytidinkinase zu Desoxynukleotidase hoch ist, wird Cladribin durch Desoxycytidinkinase zu 2-Chlor-2'-Desoxy-β-D-Adenosinmonophosphat (2CdATP) phosphoryliert. Da 2-CDA resistent gegen Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist und es in Lymphozyten und Monozyten wenig Desoxynukleotidase gibt, akkumuliert 2-CdAMP intrazellulär und wird anschließend in das aktive Desoxynukleotidtriphosphat 2-Chlor-2'-Desoxy-β-D-Adenosintriphosphat (2-CdATP) konvertiert. Es wird angenommen, dass Zellen mit hoher Aktivität von Desoxycytidinkinase und niedriger Aktivität von Desoxynukleotidase selektiv von Cladribin dadurch abgetötet werden, dass sich intrazellulär toxische Desoxynukleotide anreichern. Zellen mit hohen Desoxynukleotidkonzentrationen sind nicht in der Lage, einsträngige DNS-Brüche korrekt zu

reparieren. Die gebrochenen DNS-Enden aktivieren das Enzym Poly(ADP-Ribose)polymerase, was in einen NAD- und ATP-Abbau mit Störung des zellulären Metabolismus resultiert. Es gibt auch Hinweise, dass 2-CdATP in die DNS sich teilender Zellen inkorporiert wird und dadurch die DNS-Synthese blockiert. Cladribin unterscheidet sich von anderen Chemotherapeutika, welche den Purinstoffwechsel beeinflussen, dadurch, dass es zytotoxisch sowohl auf sich aktiv teilende als auch auf ruhende Lymphozyten und Monozyten wirkt, indem es sowohl die DNS-Synthese als auch die Reparatur blockiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In einer Studie mit 17 Patienten zur Behandlung der Haarzell-Leukämie und normaler Nierenfunktion wurde die durchschnittliche Steady-state-Serumkonzentration von Cladribin auf etwa 5,7 ng/ml geschätzt, mit einer systemischen Clearance von etwa 663,5 ml/h/kg, wenn Leustatin über eine kontinuierliche Infusion von 0,09 mg/kg Körpergewicht/Tag über 7 Tage angewendet wurde.

Verteilung

Gewöhnlich ist das Verteilungsvolumen von Cladribin sehr groß (durchschnittlich 9 l/kg), was auf eine extensive Verteilung von Cladribin in die Gewebe hinweist. Cladribin wird zu ca. 20% an Plasmaproteine gebunden.

Cladribin penetriert in die Cerebrospinalflüssigkeit. Aus einem Bericht geht hervor, dass die Konzentration ca. 25% derjenigen der Plasmakonzentration entspricht.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Cladribin in leukämischen Zellen beträgt 23 Stunden. Die Plasmakonzentrationen nehmen nach intravenöser Anwendung mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3-22 Stunden multiexponentiell ab. Bei einer 5-tägigen kontinuierlichen intravenösen Anwendung von 3,5-8,1 mg/m²/Tag Cladribin wurden bei Patienten mit soliden Tumoren durchschnittlich 18% der angewendeten Dosis über den Urin ausgeschieden. Der Einfluss von Nieren- und Leberinsuffizienz auf die Elimination von Cladribin wurde am Menschen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Cladribin zeigte eine geringgradige Toxizität nach intraperitonealer Anwendung bei der Maus, wobei die LD₅₀ 150 mg/kg betrug.

Chronische Toxizität

Bei kontinuierlicher intravenöser Anwendung über 7-10 Tage an Cynomolgus-Affen waren die Zielorgane das Immunsystem ($\geq 0,3$ mg/kg/Tag, das Knochenmark, die Schleimhäute, das Nervensystem sowie Testes ($\geq 0,6$ mg/kg/Tag) und die Nieren (≥ 1 mg/kg/Tag). Die meisten oder alle diese Effekte verschwanden nach Beendigung der Therapie mit Cladribin.

Genotoxizität

Cladribin induzierte chromosomale Effekte sowohl im Knochenmark-Micronucleus-Assay *in vivo* an Mäusen als auch in einem CHO-WBL-*in-vitro*-Assay.

Kanzerogenität

Mit Cladribin wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bestimmung des kanzerogenen Potenzials durchgeführt. Basierend auf der nachgewiesenen Genotoxizität kann ein karzinogenes Potenzial jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxizität

Cladribin ist im Tierversuch teratogen und embryotoxisch. Es wurde ein Anstieg von Veränderungen des Skeletts bei Mäusen bei einer Dosierung von 1,5 mg/kg/Tag beobachtet. Vermehrte Absorption, reduzierte Wurfgröße, reduzierte Fetengewichte und ein Anstieg an fetalen Missbildungen wurden bei Mäusen bei einer Dosierung von 3,0 mg/kg/Tag gefunden. Bei Kaninchen traten Fehlbildungen

(überwiegend an den vorderen Extremitäten), Wachstumsretardierungen und Tod bei einer Dosierung von 3,0 mg/kg/Tag auf. Keine Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung konnten bei der Maus bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg/Tag und beim Kaninchen bei 1,0 mg/kg/Tag gesehen werden.

Es liegen keine Tierstudien über den Effekt von Cladribin auf die Fertilität vor. Jedoch wurde bei intravenöser Anwendung von Cladribin an Cynomolgus-Affen eine Suppression schnell wachsender Zellen, einschließlich testikulärer Zellen, gesehen. Der Effekt auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Es ist jedoch zu erwarten, dass antineoplastische Agenzien wie Cladribin, die mit DNA, RNA und Proteinsynthese interferieren, negative Effekte auf die menschliche Gametogenese haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da zur Kompatibilität nur begrenzt Daten vorliegen, wird angeraten, sich an die empfohlenen Lösungsmittel und Infusionssets zu halten.

Leustatin sollte nicht mit anderen Arzneimitteln intravenös angewendet oder mit Zusatzstoffen vermischt werden. Es sollte auch nicht gleichzeitig über einen gemeinsamen Gefäßzugang angewendet werden. Wird jedoch der gleiche venöse Zugang für aufeinander folgende Infusionen verschiedener Arzneimittel verwendet, muss er vor und nach der Anwendung von Leustatin mit einer geeigneten Lösung gespült werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Anwendung 5%iger Glucoselösung wird dabei wegen des gesteigerten Abbaus von Leustatin nicht empfohlen; der Mechanismus dieses gesteigerten Abbaus ist nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Konzentrat im unversehrten Behältnis:
24 Monate

Gebrauchsfertige Infusionslösung:
Maximal 8 Stunden

Die gebrauchsfertige Leustatin-Infusionslösung ist chemisch und physikalisch über die Infusionsdauer von 24 Stunden bei Raumtemperatur und Tageslicht bzw. normaler Raumbeleuchtung stabil. Die gebrauchsfertige Leustatin-Infusionslösung muss innerhalb von 8 Stunden nach Zubereitung zur Anwendung kommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat und gebrauchsfertige Lösung:
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Einmaliges Einfrieren schadet dem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht. Nach Einfrieren sollte man das Konzentrat ohne Erhitzen oder Einsatz einer Mikrowelle erwärmen lassen. Nicht wieder einfrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
7 Durchstechflaschen mit je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der gebrauchsfertigen Leustatin-Infusionslösung:

Das Leustatin-Konzentrat sollte bei jeder Zubereitung, bevor es dem Infusionsbeutel hinzugeführt wird, durch einen sterilen, hydrophilen 0,22 µm-Einwegspritzenfilter filtriert werden.

Die berechnete Leustatin-Dosis zur intravenösen Anwendung wird durch den sterilen Filter einem Infusionsbeutel hinzugeführt, der 100 bis 500 ml 0,9%ige, sterile Natriumchlorid-Lösung enthält.

Zur Sicherstellung steriler Bedingungen muss die gebrauchsfertige Leustatin-Infusionslösung täglich neu zubereitet werden; innerhalb von 8 Stunden nach Zubereitung muss diese zur Anwendung kommen und ist bis zur Anwendung im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufzubewahren. Die Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung wird wegen des gesteigerten Abbaus von Leustatin nicht empfohlen.

Die gebrauchsfertige Leustatin-Infusionslösung ist chemisch und physikalisch über die Infusionsdauer von 24 Stunden bei Raumtemperatur und Tageslicht bzw. normaler Raumbeleuchtung in den kommerziell erhältlichen PVC-Infusionssets stabil.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Benutzung geeignet. Der in der Durchstechflasche nach Dosisentnahme verbleibende Rest des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung ist in geeigneter Weise zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
41457 Neuss
Tel.: (02137) 955-955
www.janssen.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMER

30426.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	10.10.1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	20.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig