

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Litak[®], 2 mg/ml, rastvor za injekciju

INN: kladribin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 2 mg kladribina.

Jedna bočica sa 5 ml rastvora za injekciju sadrži 10 mg kladribina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor, bez mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Litak je indikovano za lečenje leukemije vlasastih ćelija.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Litak se primenjuje isključivo pod nadzorom kvalifikovanog lekara sa iskustvom u hemioterapiji malignih oboljenja.

Doziranje

Za lečenje leukemije vlasastih ćelija preporučuje se jedan ciklus lečenja lekom Litak koji se primenjuje supkutano bolus injekcijom u dnevnoj dozi od 0,14 mg/kg telesne mase tokom 5 uzastopnih dana.

Ne preporučuje se odstupanje od prethodno navedenog doziranja.

Stariji pacijenti

Iskustva sa primenom leka kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničena. Lečenje starijih pacijenata nalaže procenu svakog pacijenta pojedinačno i pažljivo praćenje broja krvnih ćelija i funkcije bubrega i jetre. Rizik se procenjuje za svakog pacijenta pojedinačno (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema raspoloživih podataka koji se odnose na primenu leka Litak kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Lek Litak je kontraindikovano kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh Score* > 6). (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lek Litak je kontraindikovano kod pacijenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Litak se nalazi u obliku rastvora za injekciju spremnog za primenu. Preporučena doza treba direktno da se uvuče u špric i primeni kao supkutana bolus injekcija bez rastvaranja. Pre primene leka treba vizuelno proveriti da Litak ne sadrži vidljive čestice i da nije došlo do promene boje.

Pre primene lek Litak treba da se zagreje do sobne temperature.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Trudnoća i dojenje.

Pacijenti mlađi od 18 godina.

Umereno do teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min) ili umereno do teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh Score* > 6) (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena drugih mijelosupresivnih lekova.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kladribin je antineoplastična i imunosupresivna supstanca koja može izazvati značajne toksične neželjene reakcije, kao što su mijelosupresija, imunosupresija, dugotrajna limfocitopenija i pojava oportunističkih infekcija. Kod pacijenata koji su na lečenju kladribinom treba vršiti pažljivi nadzor zbog znakova hematološke i nehematološke toksičnosti.

Savetuje se poseban oprez i pažljiva procena rizika i koristi ukoliko se razmatra primena kladribina kod pacijenata sa povećanim rizikom od pojave infekcija, postojećom insuficijencijom i znacima infiltracije koštane srži, kod pacijenata prethodno lečenih mijelosupresivnom terapijom i kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i bubrega.

Ukoliko postoje znaci aktivne infekcije, pacijente je neophodno odgovarajuće lečiti pre nego što prime terapiju kladribinom. Iako se antibiotska profilaksa ne preporučuje kod svih pacijenata, ona može biti od koristi kod imunokompromitovanih pacijenata kao i kod pacijenata sa postojećom agranulocitozom.

Ukoliko se ispolje znaci teške toksične reakcije, neophodno je razmotriti odlaganje ili prekid lečenja do povlačenja ovih ozbiljnih komplikacija. U slučaju pojave infekcije, neophodno je uvođenje antibiotske terapije.

Kod pacijenata kojima je neophodna transfuzija krvi, preporučuje se zračenje ćelijskih komponenti krvi pre primene kako bi se sprečila bolest transplantata protiv primaoca povezana sa transfuzijom (engl. *transfusion-related graft-versus-host disease*, Ta-GVHD.)

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi PML-a, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, povezivani su sa primenom kladribina. Slučajevi PML-a prijavljeni su u periodu od 6 meseci do nekoliko godina nakon lečenja kladribinom. U nekoliko ovakvih slučajeva prijavljena je povezanost sa produženom limfopenijom. Lekari treba da uzmu u obzir mogućnost pojave PML-a prilikom diferencijalne dijagnostike kod pacijenata sa novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili bihejvioralnim znacima i simptomima.

Predložena evaluacija na PML uključuje neurološku konsultaciju, snimanje mozga magnetnom rezonancom (MR) i analizu cerebrospinalne tečnosti na DNK JC virusa (JCV) pomoću metode lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili biopsiju mozga sa testiranjem na JCV. Negativan rezultat PCR testa na JCV ne isključuje PML. Dodatna istraživanja i procene mogu da se zahtevaju ukoliko

druga dijagnoza ne može biti postavljena. Lečenje kladribinom treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se sumnja na PML.

Sekundarna maligna oboljenja

Primena leka kladribin, kao i drugih analoga nukleozida, povezana je sa pojavom mijelosupresije i dugotrajne i izražene supresije imenskog sistema. Lečenje lekovima iz ove grupe može dovesti do pojave sekundarnih malignih oboljenja.

I kod pacijenata sa leukemijom vlasastih ćelija može se očekivati pojava sekundarnih malignih oboljenja. Njihova učestalost varira u rasponu od 2% do 21%. Najveći rizik od pojave malignih oboljenja je dve godine nakon postavljanja dijagnoze sa medijanom između 40 i 66 meseci. Kumulativna učestalost pojave sekundarnih malignih oboljenja je 5%, 10-12% i 13-14%, nakon 5, 10, odnosno 15 godina nakon dijagnoze leukemije vlasastih ćelija. Nakon lečenja kladribinom učestalost sekundarnih malignih oboljenja varira u rasponu od 0% do 9,5% nakon medijane perioda praćenja od 2,8 do 8,5 godina. Učestalost sekundarnih malignih oboljenja nakon lečenja lekom Litak bila je 3,4% kod svih 232 lečenih pacijenata sa leukemijom vlasastih ćelija tokom perioda praćenja od 10 godina. Najveća zabeležena učestalost sekundarnih malignih oboljenja kod pacijenata lečenih lekom Litak iznosila je 6,5% nakon medijane praćenja od 8,4 godina. Zato pacijente koji su lečeni kladribinom treba redovno pratiti.

Hematološka toksičnost

Mijelosupresija je najizraženija tokom prvih mesec dana nakon lečenja, zbog čega su često potrebne transfuzije trombocita i eritrocita. Potreban je oprez kod lečenja pacijenata sa simptomima depresije koštane srži, jer se može očekivati pogoršanje postojećeg stanja i izraženija supresija koštane srži. Kod pacijenata sa znacima aktivne infekcije ili suspektom infekcijom, neophodna je pažljiva i individualna procena odnosa terapijske koristi i rizika. Rizik od težeg stepena mijelotoksičnosti i dugotrajne imunosupresije povećan je kod pacijenata kod kojih je već došlo do infiltracije koštane srži, kao i kod pacijenata koji su već primali mijelosupresivnu terapiju. U tim slučajevima neophodno je smanjenje doze i redovno praćenje pacijenata. Pancitopenija je obično reverzibilna, a intenzitet oštećenja koštane srži je dozno zavisno.

Tokom lečenja kladribinom i u 6 meseci nakon lečenja može se očekivati povećana učestalost oportunističkih infekcija. Pažljivo i redovno praćenje hematoloških parametara neophodno je tokom lečenja i 2 do 4 meseca nakon lečenja kladribinom, kako bi se otkrile moguće neželjene reakcije i posledične komplikacije (anemija, neutropenija, trombocitopenija, infekcije, hemolize ili krvarenja), kao i da bi se pratio oporavak funkcije koštane srži.

Povišena telesna temperatura nejasne etiologije često se javlja kod pacijenata na terapiji leukemije vlasastih ćelija, obično u toku prve četiri nedelje terapije. Neophodno je ispitati uzrok nastanka povišene telesne temperature odgovarajućim laboratorijskim testovima ili radiološkim ispitivanjima. Manje od trećine slučajeva povišene telesne temperature povezano je sa dokazanom infekcijom. U slučaju da je povišena telesna temperatura povezana sa postojanjem infekcije ili agranulocitoze, neophodna je antibiotska terapija.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o primeni leka Litak kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Klinička iskustva su veoma ograničena tako da nije utvrđena bezbednost primene leka Litak kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.3 i 5.2.).

Posebna pažnja pri primeni leka neophodna je kod pacijenata kod koji je potvrđeno ili se sumnja na oštećenje funkcije jetre ili bubrega.

Kod svih pacijenata koji primaju lek Litak preporučuje se povremeno provera funkcije bubrega i jetre u skladu sa kliničkim indikacijama.

Stariji pacijenti

Primena leka kod starijih pacijenata zahteva procenu svakog posebnog slučaja i pažljivo praćenje krvne slike, kao i funkcije jetre i bubrega. Postojanje rizika kod ovih pacijenata procenjuje se od slučaja do slučaja (videti odeljak 4.2.).

Prevenција sindroma lize tumora

Kod pacijenata sa velikom tumorskom masom, 24 sata pre početka hemioterapije treba započeti sa profilaktičkim lečenjem alopurinolom radi kontrole koncentracije mokraćne kiseline u serumu, zajedno s odgovarajućom ili povećanom hidracijom. Preporučuje se oralna upotreba alopurinola u dozi od 100 mg dnevno u toku dve nedelje. U slučaju povećanja koncentracije mokraćne kiseline iznad normalnih vrednosti, doza alopurinola može se povećati do 300 mg dnevno.

Plodnost

Muškarcima lečenim kladribinom ne savetuje se očinstvo u periodu od 6 meseci nakon završetka lečenja i mogu zatražiti savet u vezi kriokonzervacije sperme pre započinjenja lečenja, s obzirom na to da lečenje kladribinom može uzrokovati neplodnost (videti odeljke 4.6 i 5.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Usled mogućeg povećanja hematološke toksičnosti i supresije koštane srži, kladribin se ne sme uzimati istovremeno sa drugim mijelosupresivnim lekovima.

Nije primećen uticaj kladribina na delovanje drugih antineoplastičnih lekova niti *in vitro* (kao što su doksorubicin, vinkristin, citarabin, ciklofosfamid) ni *in vivo*. Međutim, ispitivanja *in vitro* pokazala su mogućnost unakrsne rezistencije između kladribina i citostatika iz grupe azotnih plikavaca (hlormetin); jedan autor je opisao *in vivo* unakrsnu reakciju kladribina sa citarabinom, bez smanjenja aktivnosti.

Moguća je pojava unakrsne rezistencije sa drugim analogima nukleozida, kao što su fludarabin ili 2'-deoksikoformicin, zbog sličnog unutarćelijskog metabolizma. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena kladribina sa analogima nukleozida.

Pokazalo se da kortikosteroidi povećavaju rizik od teških infekcija kada se primenjuju u kombinaciji sa kladribinom. Zbog toga kortikosteroide ne treba primenjivati istovremeno sa kladribinom.

Mogu se očekivati interakcije sa lekovima koji podležu unutarćelijskoj fosforilaciji (kao što su antivirusni lekovi) i sa lekovima koji inhibišu preuzimanje adenoza. Istovremena primena ovih lekova sa kladribinom se ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kladribin uzrokuje ozbiljne kongenitalne malformacije ukoliko se primenjuje tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama kao i *in vitro* studije na humanim ćelijskim linijama pokazale su teratogeno i mutageno delovanje kladribina. Kladribin je kontraindikovano tokom trudnoće.

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja kladribinom i do 6 meseci nakon poslednje primljene doze kladribina. U slučaju trudnoće tokom lečenja kladribinom, žena mora biti obavestena o mogućem riziku po fetus.

Dojenje

Ograničeni podaci iz prijavljenih slučajeva pokazuju da se kladribin izlučuje u ljudsko mleko. Količina izlučenog leka nije pouzdano utvrđena. Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, dojenje je kontraindikovano tokom lečenja, kao i 6 meseci nakon poslednje doze kladribina.

Plodnost

Uticaji kladribina na plodnost nisu ispitani na životinjama. Studije toksičnosti rađene na vrsti majmuna *Cynomolgus* ukazale su da kladribin suprimira sazrevanje ćelija koje se brzo dele, uključujući i ćelije testisa. Mogući uticaj na plodnost kod ljudi nije poznat. Negativan uticaj na gametogenezu kod ljudi može se očekivati kod primene svih antineoplastičnih lekova, uključujući i kladribin, koji svoj terapijski uticaj ostvaruju delovanjem na DNK, RNK i sintezu proteina (videti odeljak 5.3).

Muškarcima lečenim kladribinom ne savetuje se očinstvo u periodu od 6 meseci nakon završetka lečenja i mogu zatražiti savet u vezi kriokonzervacije sperme pre započinjanja lečenja, s obzirom na to da lečenje kladribinom može uzrokovati neplodnost (videti odeljak 4.4).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Litak ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U slučaju pojave određenih neželjenih reakcija koje mogu uticati na ove sposobnosti (npr. vrtoglavica koja se javlja veoma često ili ošamućenost koja može nastati usled anemije) ne preporučuje se upravljanje vozilom ni rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

U toku tri značajna klinička ispitivanja u kojima je lek Litak primenjen kod 279 pacijenata sa različitim oboljenjima i kod 62 pacijenta sa leukemijom vlasastih ćelija (LVĆ), veoma često su se javile sledeće neželjene reakcije: mijelosupresija, posebno teška neutropenija (41% (113/279), LVĆ 98% (61/62)), teška trombocitopenija (21% (58/279), LVĆ 50% (31/62)), teška anemija (14% (21/150), LVĆ 55% (34/62)), kao i teška imunosupresija/limfopenija (63% (176/279), LVĆ 95% (59/62)), infekcije (39% (110/279), LVĆ 58% (36/62)) i povišena telesna temperatura (do 64%).

Povišena telesna temperatura koja nije povezana sa infekcijom javlja se kod 10-40% pacijenata sa leukemijom vlasastih ćelija nakon lečenja kladribinom, dok je retko primećena kod pacijenata sa drugim malignim oboljenjima. Slučaj osipa kože (2-31%) uglavnom je opisan kod pacijenata koji su istovremeno uzimali druge lekove koji izazivaju osip (antibiotici i/ili alopurinol). Tokom lečenja kladribinom zabeležene su gastrointestinalne neželjene reakcije kao što su mučnina (5-28%), povraćanje (1-13%) i dijareja (3-12%). Takođe su prijavljeni umor (2-48%), glavobolja (1-23%) i smanjen apetit (1-22%).

Mala je verovatnoća pojave alopecije; blaga i prolazna alopecija u trajanju od nekoliko dana primećena je kod svega 4 od 523 pacijenta tokom lečenja, ali nije bila dovedena u jasnu vezu sa primenom kladribina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su bile prijavljene navedene su u sledećoj tabeli prema učestalosti i klasi sistema organa. Frekvencija javljanja je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<i>Infekcije i infestacije</i>	Veoma često: Infekcije* (npr. pneumonija*, septicemija*)
<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	Često: sekundarne maligne neoplazme* Retko: sindrom lize tumora*
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često: pancitopenija/mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija Povremeno: hemolitička anemija* Retko: hipereozinofilija Veoma retko: amiloidoza
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Veoma često: imunosupresija* Retko: reakcija "transplantata protiv domaćina" (engl. <i>graft-versus-host disease</i>)*
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Veoma često: smanjenje apetita Povremeno: kaheksija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često: glavobolja, vrtoglavica Često: insomnija, anksioznost Povremeno: somnolencija, parestezije, slabost, letargija, polineuropatija, konfuzija, ataksija

	Retko: apopleksija, neurološki poremećaj govora i gutanja Veoma retko: depresija, epileptički napadi
<i>Poremećaji oka</i>	Povremeno: konjunktivitis Veoma retko: blefaritis
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Često: tahikardija, šum na srcu, hipotenzija, epistaksa, ishemija miokarda* Retko: srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija i dekompenzacija srca,
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma često: purpura Često: petehije, hemoragije* Povremeno: flebitis
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Veoma često: pojava neuobičajenog disajnog šuma, neuobičajeni disajni zvuci u grudima, kašalj Često: otežano disanje, intersticijske infiltracije pluća uglavnom infektivne etiologije, mukozitis Povremeno: faringitis Veoma retko: plućna embolija
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često: mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja Često: gastrointestinalni bol, flatulencija Retko: ileus
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često: reverzibilno i uglavnom blago povećanje koncentracije bilirubina i koncentracije transaminaza Retko: insuficijencija jetre Veoma retko: holecistitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često: osip, lokalizovan egzantem, pojačano znojenje Često: pruritus, bol kože, eritem, urtikarija Retko: <i>Stevens-Johnson</i> sindrom i <i>Lyell</i> sindrom
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Često: mijalgija, artralgijska, artritis, bolovi u kostima
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Retko: insuficijencija bubrega
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često: reakcija na mestu primene leka, povišena telesna temperatura, osećaj umora, drhtavica, opšta slabost Često: otoci, malaksalost, bol

* videti opis u nastavku

Opis određenih neželjenih reakcija

Nehematološke neželjene reakcije

Nehematološke neželjene reakcije su obično blage do umerene ozbiljnosti. Lečenje mučnine antiemetikima obično nije neophodno. Neželjene reakcije vezane za kožu i potkožno tkivo uglavnom su blagog do umerenog intenziteta i obično se spontano povlače u toku 30 dana od terapijskog ciklusa.

Krvna slika

Budući da pacijenti sa aktivnom leukemijom vlasastih ćelija uglavnom imaju krvnu sliku sa smanjenim brojem krvnih ćelija, posebno neutrofila, u više od 90% slučajeva javlja se prolazna teška neutropenija ($< 1,0 \times 10^9/L$). Primena hematopoeznih faktora rasta ne dovodi do povećanja broja neutrofila niti smanjuje učestalost pojave povišene telesne temperature. Teška trombocitopenija ($< 50 \times 10^9/L$) zapaža se kod 20% do 30% svih pacijenata.

Očekuje se limfocitopenija u trajanju od nekoliko meseci i imunosupresija sa povećanim rizikom od nastanka infekcija. Do oporavka citotoksičnih T-limfocita i NK (engl. *natural killer*, NK) ćelija dolazi za 3 do 12 meseci. Potpun oporavak T-*helper* limfocita i B-limfocita može se očekivati u periodu do 2 godine.

Kladribin dovodi do teškog i dugotrajnog smanjenja broja CD4+ i CD8+ T-limfocita. Trenutno ne postoje podaci o mogućim dugoročnim posledicama ovog tipa imunosupresije.

Infekcije

Teška dugotrajna limfocitopenija zabeležena je retko, i ne može se povezati sa kasnijom pojavom komplikacija infekcija. Veoma česte teške komplikacije sa mogućim smrtnim ishodom jesu pojave oportunističkih infekcija (npr. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasmosa gondii*, listeria, kandida, herpes virusi, citomegalovirus i atipične mikobakterije). Četrdeset posto pacijenata lečenih lekom Litak u dozi od 0,7 mg/kg telesne mase po ciklusu imalo je infekcije. Ove su se infekcije manifestovale težom kliničkom slikom nego infekcije primećene kod 27% pacijenata koji su primali redukovanu dozu od 0,5 mg/kg po jednom ciklusu. Četrdeset tri posto pacijenata sa leukemijom vlasastih ćelija imalo je komplikacije infekcije kod standardnog režima doziranja. Jedna trećina ovih infekcija smatraju se teškim (septikemija, pneumonija). Zabeleženo je najmanje deset slučajeva akutne autoimune hemolitičke anemije. Svi ovi slučajevi uspešno su lečeni kortikosteroidima.

Retke ozbiljne neželjene reakcije

Ozbiljne neželjene reakcije kao što su ileus, teška insuficijencija jetre, insuficijencija bubrega, insuficijencija srca i dekompenzacija, atrijska fibrilacija, apopleksija, neurološki poremećaji govora i gutanja, sindrom lize tumora sa akutnom bubrežnom insuficijencijom bubrega, sa transfuzijom povezane reakcije „transplantantom protiv domaćina“ (engl. *graft-versus-host disease*), *Stevens-Johnson* sindrom / *Lyell* sindrom (toksična epidermalna nekroliza), hemolitička anemija i hipereozinofilija (sa eritematoznim osipom kože, pruritusom i otokom lica).

Smrtni ishod

Većina smrtnih ishoda povezanih sa upotrebom ovog leka nastao je kao rezultat komplikacije infekcija. Ostali retki slučajevi sa smrtnim ishodom zabeleženi u vezi sa hemioterapijom lekom Litak bile su sekundarne maligne neoplazme, cerebrovaskularni i kardiovaskularni infarkt, reakcije „transplantata protiv domaćina“ uslovljene višestrukim transfuzijama neozračene krvi, kao i pojave sindroma lize tumora sa hiperurikemijom, metaboličkom acidozom i akutnom insuficijencijom bubrega.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Često primećeni simptomi predoziranja su mučnina, povraćanje, dijareja, znaci teške supresije koštane srži (uključujući anemiju, trombocitopeniju, leukopeniju i agranulocitozu), akutna bubrežna insuficijencija bubrega, kao i ireverzibilni neurološki poremećaji (parapareza/kvadripareza) *Guillan-Barre* i *Brown-Sequard* sindrom. Akutne, ireverzibilne neurološke i nefrotoksične komplikacije opisane su u pojedinačnim slučajevima, kod pacijenata tretiranih dozom ≥ 4 puta većom od preporučene u lečenju leukemije vlasastih ćelija.

Ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja kladribinom treba odmah prekinuti terapiju, uraditi pažljivu opservaciju pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere (transfuzija krvi, dijaliza, hemofiltracija, antibiotska terapija itd.). Kod pacijenata koji su primili prekomernu dozu ovog leka neophodno je pratiti hematološke parametre u toku najmanje četiri nedelje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analози purina

ATC šifra: L01BB04

Kladribin, je analog purinskih nukleozida i deluje kao antimetabolit. Supstitucija vodonika hlorom na poziciji 2 razlikuje kladribin od njegovog prirodnog analoga 2'-deoksiadenozina i time čini molekul otpornim na deaminaciju pomoću enzima adenozin-deaminaze.

Mehanizam dejstva

Kladribin predstavlja prekursor koji nakon parenteralne administracije leka biva brzo preuzet od strane ćelija. U ćelijama pod delovanjem enzima deoksicitidin kinaze (dCK) dolazi do fosforilacije kladribina i prelaska u aktivni nukleozid 2-hlorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP).

Akumulacija aktivne supstance, CdATP, zapaža se prvenstveno u ćelijama sa visokim stepenom aktivnosti enzima deoksicitidin kinaze (dCK) i malom aktivnošću deoksinukleotidaze, a to su naročito limfociti i ostale hematopoezne ćelije. Citotoksičnost kladribina je dozno zavisna.

Nije zapaženo delovanje na ostala tkiva (sem hematopoeznog), čime se objašnjava mala učestalost ne-hematološke toksičnosti kladribina.

Za razliku od drugih analoga nukleozida, kladribin je toksičan za ćelije koje se brzo dele kao i za ćelije u fazi mirovanja. Na ćelijskim linijama solidnih tumora nije zapaženo citotoksično delovanje kladribina.

Mehanizam dejstva kladribina bazira se na ugradnji CdATP u lanac DNK. Time se blokira sinteza nove DNK u ćeliji koja se deli i inhibira mehanizam DNK reparacije, što dovodi do nagomilavanja oštećenih DNK lanaca i smanjenja koncentracije NAD (engl. *nikotinamid adenin dinukleotida*, NAD) i ATP, kako u ćelijama koje se dele tako i u ćelijama koje su u fazi mirovanja. Sem toga, CdATP inhibira i enzim ribonukleozid reduktazu, koja pomaže konverziju ribonukleozida u deoksiribonukleozide. Konačno, usled smanjenja vrednosti energije u ćeliji, dolazi do apoptoze i smrti ćelije.

Klinička efikasnost

Efikasnost leka Litak nakon subkutane primene ispitivana je u kliničkoj studiji u kojoj su učestvovala 63 pacijenta sa leukemijom vlasastih ćelija (33 pacijenta sa novodijagnostikovanim oboljenjem i 30 pacijenata sa relapsom bolesti ili u fazi progresije). Ukupan procenat odgovora na terapiju sa dugotrajnom remisijom bio je 97%, pri čemu je 73% pacijenata bilo u potpunoj remisiji i nakon 4 godine praćenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon parenteralne primene leka postiže se potpuna bioraspoloživost. Srednja vrednost površine ispod krive (AUC) nakon kontinuirane ili intermitentne dvočasovne intravenske infuzije uporediva je sa vrednostima AUC nakon subkutane injekcije.

Distribucija

Nakon subkutane bolus injekcije kladribina u dozi od 0,14 mg/kg telesne mase, maksimalna koncentracija (C_{max}) od 91 nanograma/mL u proseku postiže se nakon 20 minuta. U studiji u kojoj je korišćena doza od 0,10 mg/kg telesne mase dnevno, maksimalna koncentracija leka u plazmi nakon kontinuirane intravenske

infuzije iznosila je 5,1 nanograma/mL ($t_{\max}$: 12 sati), dok je nakon subkutane bolus injekcije maksimalna koncentracija bila 51 nanograma/mL ($t_{\max}$: 25 minuta).

Intracelularna koncentracija leka nadmašuje koncentraciju u plazmi za 128 do 375 puta.

Srednji volumen distribucije kladribina iznosi 9,2 L/kg telesne mase. Vezivanje za proteine plazme u proseku iznosi 25% ali sa značajnim interindividualnim variranjem (5-50%).

Biotransformacija

Kladribin se metaboliše intracelularno, prvenstveno delovanjem deoksicitidin kinaze do metabolita 2-hlorodeoksiadenozin-5'-monofosfata, koji se dalje fosforiliše do difosfata pomoću nukleozid monofosfat kinaze i konačno do aktivnog metabolita 2-hlorodeoksiadenozin-5'-trifosfata (CdATP) delovanjem enzima nukleozid difosfat kinaze.

Eliminacija

Farmakokinetičke studije sprovedene na ljudima pokazale su da kriva koncentracije kladribina u plazmi odgovara dvoprostornom ili troprostornom modelu, sa *alfa*- i *beta* poluvremenom eliminacije koji u proseku iznose 35 minuta odnosno 6,7 sati. Bieksponencijalno opadanje koncentracije kladribina u serumu nakon subkutane primene može se uporediti sa parametrima eliminacije kladribina nakon dvosatne intravenske infuzije, kod koje inicijalno i terminalno poluvreme eliminacije iznosi približno 2 sata, odnosno 11 sati. Vreme zadržavanja kladribina u ćelijama *in vivo* je značajno produženo u odnosu na vreme zadržavanja u plazmi. Poluvreme eliminacije kladribina iz leukemijskih ćelija inicijalno iznosi 15 sati, a kasnije ide i do 30 sati.

Kladribin se uglavnom izlučuje putem bubrega. Izlučivanje putem bubrega nemetabolisanog kladribina dešava se unutar 24 sata od primene leka i iznosi 15% doze nakon dvosatne intravenske primene, odnosno 18% doze nakon subkutane primene leka. Sudbina ostatka primenjene doze je nepoznata. Srednja vrednost klirensa plazme iznosi 794 mL/min nakon intravenske infuzije i 814 mL/min nakon subkutane primene leka u dozi od 0,10 mg/kg telesne mase dnevno.

Posebne grupe

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nema dostupnih podataka iz studija koje se odnose na primenu kladribina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega (videti odeljke 4.2. i 4.4). Kliničko iskustvo sa primenom leka je ograničeno, tako da nije utvrđena bezbednost primene leka Litak kod ovih pacijenata. Primena leka Litak je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Primena leka Litak kod dece nije ispitivana (videti odeljak 4.2)

Stariji pacijenti

Iskustva sa primenom leka kod pacijenata starijih od 65 godina su ograničena. Kod ovih pacijenata je neophodna individualna procena i pažljivo praćenje krvne slike, kao i funkcije jetre i bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kladribin pokazuje umerenu akutnu toksičnost nakon primene na miševima, sa vrednostima LD₅₀ od 150 mg/kg kod intraperitonealne primene.

U studijama sprovedenim na vrsti majmuna *Cynomolgus* primenjivana je kontinuirana intravenska infuzija leka u trajanju od 7 do 14 dana. Promene su zapažene na imunskom sistemu (pri dozama $\geq 0,3$ mg/kg/dan), ćelijama koštane srži, koži, mukoznim membranama, nervnom sistemu, testisima ($\geq 0,6$ mg/kg/dan), kao i bubrezima (≥ 1 mg/kg/dan). U slučajevima koji nisu doveli do smrti, primećena je mogućnost sporog oporavka funkcije zahvaćenih tkiva i organa nakon prestanka primene leka.

Kladribin ima teratogeno delovanje na miševе (primenjen u dozama od 1,5-3,0 mg/kg/dan, u periodu gestacije od šestog do petnaestog dana). Uticaji na sternalnu osifikaciju zapaženi su takođe pri dozama od 1,5 i 3,0 mg/kg/dan. Pri dozama od 3,0 mg/kg/dan zapaža se povećana mogućnost resorpcije fetusa, smanjena telesna masa fetusa, smanjena veličina živorođenog okota, kao i povećana učestalost malformacija glave, trupa i udova fetusa. Kod kunića, kladribin je teratogen u dozama od 3,0 mg/kg/dan, primenjen u periodu gestacije od sedmog do devetnaestog dana. Pri ovim dozama javljaju se teške malformacije ekstremiteta, kao i značajno smanjenje prosečne telesne mase fetusa. Smanjenje osifikacije zapaža se pri dozama od 1,0 mg/kg/dan.

Karcinogenost/Mutagenost

Nisu sprovedene odgovarajuće dugotrajne studije na životinjama kojima bi se ispitao karcinogeni potencijal kladribina. Na osnovu postojećih podataka, ne može se izvesti zaključak o mogućem karcinogenom riziku zbog upotrebe kladribina kod ljudi.

Kladribin je citotoksični lek, koji pokazuje mutageno delovanje na kulturama ćelija sisara. Lek se ugrađuje u lance DNK i ometa sintezu i reparaciju DNK. Izlaganje kladribinu u koncentracijama od 5 nanometara do 20 mikrometara dovodi do fragmentacije DNK i smrti ćelije u različitim normalnim i leukemijskim ćelijama i ćelijskim linijama.

Plodnost

Nisu rađene studije na životinjama u kojima bi bio ispitivan uticaj kladribina na plodnost. Studije toksičnosti rađene na vrsti majmuna *Cynomolgus* ukazale su da kladribin sprečava sazrevanje ćelija koje se brzo dele, uključujući i ćelije testisa. Mogući uticaj na plodnost kod ljudi nije poznat. Antineoplastični lekovi, poput kladribina koji ometaju sintezu DNK, RNK i proteina, mogu imati štetne uticaje na gametogenezu kod ljudi (videti odeljke 4.4 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Litak se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, ukoliko je otvaranjem isključena mikrobiološka kontaminacija, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica staklena (bezbojno staklo (staklo tip I)), zatvorena čepom od brombutil gume i aluminijumskim prstenom sa plastičnim poklopcem (*flip-off* zatvarač).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 bočica od po 5 ml rastvora za injekciju (ukupno 5x5 ml) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Potrebno je pridržavati se postupka za pravilno rukovanje antineoplastičnim lekovima i njihovo odlaganje. Neophodan je oprez pri rukovanju sa citotoksičnim lekovima. Trudnice treba da izbegavaju kontakt sa ovim lekovima.

Pri rukovanju i primeni leka preporučuje se upotreba zaštitnih rukavica za jednokratnu upotrebu i odgovarajuće zaštitne odeće. Ako lek Litak dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom, odmah isperite zahvaćeno područje obilnom količinom vode.

Lekove koji su namenjeni parenteralnoj primeni neophodno je vizuelno proveriti pre upotrebe, radi uočavanja eventualne promene boje ili pojave prisutnosti nerastvorenih čestica.

Nakon prvog otvaranja: Lek upotrebiti odmah.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNI-CHEM D.O.O., Crnotravska 27, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003775296 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.09.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.