ipomed

LITAK 2 mg/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LITAK 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2 mg Cladribin (2-CdA). Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Cladribin in 5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LITAK ist indiziert zur Behandlung der Haarzell-Leukämie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit LITAK muss von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrungen in der Krebschemotherapie eingeleitet werden.

Dosierung
Die Dosierung bei einer Haarzell-Leukämie besteht aus einem Zyklus LITAK mit subkutaner Bolusinjektion einer täglichen Dosis von 0,14 mg/kg Körpergewicht an 5 aufeinander folgenden Tagen.

Abweichungen von der oben genannten Dosierung sind nicht zu empfehlen.

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten über 65 Jahren vor. Ältere Patienten sollten nach einer individuellen Beurteilung und unter sorgfältiger Beobachtung des Blutbildes sowie der Nieren- und Leberfunktionen behandelt werden. Das Risiko muss von Fall zu Fall beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Zur Verwendung von LITAK bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. LITAK ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≤ 50 ml/min) oder mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klassifizierung > 6) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
LITAK darf bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
LITAK wird als gebrauchsfertige Injektionslösung geliefert. Die empfohlene Dosis wird direkt mit einer Spritze aufgezogen und unverdünnt als subkutane Bolusinjektion verabreicht. LITAK ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen und auf Raumtemperatur zu erwärmen.

Selbstverabreichung durch den Patienten
LITAK kann vom Patienten selbst verabreicht werden. Die Patienten sind entsprechend zu unterweisen und zu schulen. Detaillierte Anweisungen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft und Stillzeit.

Patienten, die jünger als 18 Jahre sind.

Mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≤ 50 ml/min) oder mäßige bis schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klassifikation > 6) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung anderer knochenmarksuppressiver Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als antineoplastische und immunsuppressive Substanz kann Cladribin beträchtliche Nebenwirkungen toxischer Art hervorrufen, z. B. eine Knochenmark- und Immunsuppression, lang anhaltende Lymphozytopenie sowie opportunistische Infektionen. Patienten, die eine Cladribin-Behandlung erhalten, müssen einer engmaschigen Überwachung hinsichtlich des Auftretens von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätserscheinungen unterzogen werden.

Besondere Vorsicht ist angeraten und eine sorgfältige Abschätzung des Risiken/Nutzen-Verhältnisses muss erfolgen, wenn die Anwendung von Cladribin bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko, manifestem Knochenmarksversagen oder –infiltration, vorangegangener Knochenmarksuppressionstherapie sowie bei Patienten mit vermuteter oder manifester Nieren- und Leberinsuffizienz in Betracht gezogen wird. Bei Patienten mit bestehenden Infektionen ist vor der Aufnahme einer Behandlung mit Cladribin zunächst der vorliegende Infekt zu behandeln. Obwohl eine Infektionsprophylaxe nicht allgemein empfohlen wird, kann diese bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem oder bei Patienten mit einer früheren Agranulozytose vor der Behandlung mit Cladribin von Vorteil sein.

Bei Auftreten von schweren Toxizitätserscheinungen sollte der behandelnde Arzt eine verzögerte Anwendung oder das Absetzen des Arzneimittels bis zum Rückgang der ernsten Komplikationen in Betracht ziehen. Beim Auftreten von Infektionen sollte eine geeignete Antibiotikabehandlung eingeleitet werden.

Es wird empfohlen, dass die mit Cladribin behandelten Patienten bestrahlte Blutbestandteile/-produkte erhalten, um eine transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Reaktion (Ta-GVHD) zu vermeiden.

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.

Sekundäre maligne Erkrankungen
Wie bei anderen Nukleosidanaloga geht die Behandlung mit Cladribin mit einer Knochenmarksuppression sowie einer ausgeprägten und anhaltenden Immunsuppression einher. Die Behandlung mit diesen Wirkstoffen ist mit dem Auftreten von sekundären malignen Erkrankungen verbunden. Sekundäre maligne Neoplasien können bei Patienten mit Haarzell-Leukämie auftreten. Ihre Häufigkeit schwankt beträchtlich zwischen 2 % bis 21 %. Das Risiko ist 2 Jahre nach der Diagnose am höchsten, der Median liegt zwischen 40 und 66 Monaten. Die kumulierten Häufigkeiten von sekundären malignen Erkrankungen betragen nach der Diagnose der Haarzell-Leukämie nach 5 Jahren 5 %, nach 10 Jahren 10 – 12 % und nach 15 Jahren 13 – 14 %. Nach der Behandlung mit Cladribin beträgt die Häufigkeit der sekundären malignen Neoplasien nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,8 bis 8,5 Jahren zwischen 0 % und 9,5 %. Die Häufigkeit der sekundären malignen Erkrankungen nach einer Behandlung mit LITAK betrug bei allen 232 Patienten mit Haarzell-Leukämie, die in einem Zeitraum von 10 Jahren behandelt wurden, 3,4 %. Das höchste Vorkommen von sekundären malignen Erkrankungen bei der Behandlung mit LITAK lag nach einer medianen Beobachtungszeit von 8,4 Jahren bei 6,5 %. Daher sollten die mit Cladribin behandelten Patienten regelmäßig einer Nachuntersuchung unterzogen werden.

Hämatologische Toxizität
Die Knochenmarksuppression ist im ersten Monat nach der Behandlung am ausgeprägtesten und kann eine Transfusion von Erythrozyten oder Thrombozyten erfordern. Bei Patienten mit Symptomen von Knochenmarksuppression sollte eine Behandlung mit Vorsicht erfolgen, da eine weitere Depression der Knochenmarksfunktion zu erwarten ist. Bei Patienten mit akuten Infektionen oder einem Verdacht auf Infektionen ist das therapeutische Risiko sorgfältig gegen den Nutzen abzuwägen. Bei Patienten mit krankheitsbedingter Knochenmarksinfiltration oder einer vorangegangenen myelosuppressiven Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden Knochenmarkstoxizität und lang anhaltenden Immunsuppression. In solchen Fällen sind eine Dosisreduktion und eine

regelmäßige Überwachung des Patienten erforderlich. Eine Panzytopenie erweist sich normalerweise als reversibel, und die Intensität einer Knochenmarkaplasie ist dosisabhängig. Im Verlauf der Behandlung mit Cladribin und in den daran anschließenden 6 Monaten ist mit einer erhöhten Inzidenz von opportunistischen Infektionen zu rechnen. Eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung des peripheren Blutbildes ist während und in den anschließenden 2 bis 4 Monaten der Behandlung mit Cladribin von größter Wichtigkeit und dient der Erkennung möglicher Nebenwirkungen und Folgekomplikationen (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektionen, Hämolyse oder Blutungen) sowie der Überwachung der hämatologischen Erholung. Fieber unbekannter Herkunft ist bei Patienten mit Haarzell-Leukämie häufig und tritt vorwiegend in den ersten 4 Therapiewochen auf. Die Ursache auftretender Fieberschübe sollte durch geeignete Labor- und Radiologietests ermittelt werden. Weniger als ein Drittel der Fieberfälle tritt im Zusammenhang mit einer dokumentierten Infektion auf. Bei Fieberfällen infolge einer Infektion oder Agranulozytose ist eine antibiotische Behandlung indiziert.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Zur Verwendung von LITAK bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Die klinischen Erfahrungen sind sehr begrenzt, und es liegen keine gesicherten Daten über die Sicherheit von LITAK bei diesen Patienten vor (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).
Bei Patienten mit bekannter Nieren- oder Leberfunktionsstörung oder Verdacht auf eine solche muss die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Bei allen mit LITAK behandelten Patienten ist eine regelmäßige Beurteilung der Nieren- und der Leberfunktion anzuraten, soweit klinisch angezeigt.

Ältere Patienten
Ältere Patienten sollten nach einer individuellen Beurteilung und unter sorgfältiger Beobachtung des Blutbildes sowie der Nieren- und Leberfunktionen behandelt werden. Das Risiko muss von Fall zu Fall beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Prophylaxe eines Tumorlysesyndroms
Bei Patienten mit starker Tumorbelastung sollte 24 Stunden vor dem Beginn der Chemotherapie eine prophylaktische Allopurinol-Therapie zur Kontrolle der Harnsäure-Serumspiegel zusammen mit einer ausreichenden oder vermehrten Wasserzufuhr eingeleitet werden. Dazu wird eine tägliche orale Dosis von 100 mg Allopurinol für die Dauer von 2 Wochen empfohlen. Bei Anstieg der Serum-Harnsäure über den Normalbereich hinaus kann die Allopurinol-Dosis auf 300 mg/Tag erhöht werden.

Fertilität
Männer, die mit Cladribin behandelt werden, sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach keine Kinder zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Cladribin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund einer möglichen Steigerung der hämatologischen Toxizität und der Knochenmarksuppression darf Cladribin nicht gemeinsam mit anderen knochenmarksuppressiven Arzneimitteln verwendet werden. Ein Einfluss von Cladribin auf die Wirksamkeit anderer antineoplastischer Arzneimittel wurden weder unter *in vitro*- (z. B. Doxorubicin, Vincristin, Cytarabin, Cyclophosphamid) noch unter *in vivo*-Bedingungen beobachtet. Allerdings zeigte eine *in vitro*-Studie eine Kreuzresistenz zwischen Cladribin und Stickstofflost (Chlormethin); für Cytarabin berichtete ein Autor von einer *in vivo*-Kreuzreaktion ohne Aktivitätsverlust.

Aufgrund des ähnlichen intrazellulären Stoffwechsels kann es zu Kreuzresistenzen mit anderen Nukleosidanaloga wie Fludarabin oder 2'-Deoxycoformycin kommen. Daher wird von einer gleichzeitigen Anwendung von Nukleosidanaloga und Cladribin abgeraten.

Es hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide das Risiko für schwere Infektionen erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit Cladribin angewendet werden; daher ist von einer gleichzeitigen Anwendung abzusehen.

Da Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, bei denen es zu einer intrazellulären Phosphorylierung kommt (wie antivirale Mittel), oder mit Inhibitoren der Adenosinaufnahme zu erwarten sind, wird von einer gleichzeitigen Anwendung abgeraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Cladribin verursacht schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Die Teratogenität und Mutagenität von Cladribin wurden in Tierstudien und im Rahmen von *in vitro*-Studien an Humanzelllinien aufgezeigt. Cladribin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Cladribin-Behandlung sowie über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letztmaligen Gabe eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden. Sollte unter der Cladribin-Therapie trotzdem eine Schwangerschaft auftreten, muss die betroffene Frau über die potenziellen Gefahren für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit
Beschränkte Daten aus Fallberichten haben gezeigt, dass Cladribin in die Muttermilch übertritt. Über die Menge gibt es noch keine ausreichenden Informationen. Wegen des Risikos schwerer Nebenwirkungen beim gestillten Säugling ist das Stillen während der Behandlung mit Cladribin sowie über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letztmaligen Gabe kontraindiziert.

Fertilität
Es liegen keine Untersuchungen über die Wirkungen von Cladribin auf die Fertilität im Tiermodell vor. Allerdings wurde im Rahmen einer Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen (Makaken) nachgewiesen, dass Cladribin die Reifung von rasch reifenden Zellen unterdrückt, was auch Hodenzellen einschließt. Die Wirkung auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Bei antineoplastischen Arzneistoffen mit einer Wirkung auf die DNA-, RNA- und Proteinsynthese, zu denen Cladribin gehört, sind unerwünschte Wirkungen auf die menschliche Keimzellenbildung zu erwarten (siehe Abschnitt 5.3).

Männer, die mit Cladribin behandelt werden, sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach keine Kinder zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Cladribin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.4).

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

LITAK hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind anzuweisen, sich im Fall des Auftretens bestimmter Nebenwirkungen, die die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen können (z. B. Schwindel – eine sehr häufige Nebenwirkung – oder Schläfrigkeit infolge einer sehr häufig zu beobachtenden Anämie), nicht ans Steuer eines Fahrzeugs zu setzen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Sehr häufige Nebenwirkungen, die in den drei wichtigsten klinischen Studien, in denen 279 Patienten mit verschiedenen Indikationen sowie 62 Patienten mit Haarzell-Leukämie mit Cladribin behandelt wurden, beobachtet wurden, waren: Knochenmarksuppression, insbesondere schwere Neutropenie (41 % (113/279)), HCL 98 % (61/62)), schwere Thrombozytopenie (21 % (58/279), HCL 50 % (31/62)) und schwere Anämie (14 % (21/150)), HCL 55 % (34/62)) sowie schwere Immunsuppression/Lymphopenie (63 % (176/279)), HCL 95 % (59/62)), Infektionen (39 % (110/279)), HCL 58 % (36/62)) und Fieber (bis zu 64 %).

Fieber ohne positiven Kulturbefund tritt nach der Behandlung mit Cladribin bei 10 – 40 % der Patienten mit Haarzell-Leukämie auf, ist dagegen bei Patienten mit anderen neoplastischen Störungen nur selten zu beobachten. Die Mehrzahl der Berichte über Hautausschläge (2 – 31 %) bezieht sich auf Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hautausschläge hervorrufen (Antibiotika und/oder Allopurinol). Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit (5 – 28 %), Erbrechen (1 – 13 %) und Durchfall (3 – 12 %) sowie Müdigkeit (2 – 48 %), Kopfschmerzen (1 – 23 %) und Appetitverlust (1 – 22 %) wurden ebenfalls als Nebenwirkungen einer Cladribin-Therapie beschrieben. Es ist unwahrscheinlich, dass Cladribin zu Alopezie führt; eine leichte und vorübergehende Alopezie wurde einige Tage lang während der Behandlung

mit Cladribin bei 4/523 Patienten beobachtet, konnte aber nicht eindeutig mit Cladribin in Verbindung gebracht werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle nach Häufigkeit und Systemorganklasse aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Der Schweregrad ist dem Text unter der Tabelle zu entnehmen.

Siehe Tabelle

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Infektionen * (z. B. Pneumonie *, Septikämie *)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig: sekundäre maligne Erkrankungen * Selten: Tumorlysesyndrom *
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Panzytopenie/Knochenmarksuppression *, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie Gelegentlich: hämolytische Anämie * Selten: Hypereosinophilie Sehr selten: Amyloidose
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig: Immunsuppression * Selten: Graft-versus-Host-Reaktion *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Appetitverlust Gelegentlich: Kachexie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel Häufig: Schlaflosigkeit, Angstzustände Gelegentlich: Somnolenz, Parästhesie, Lethargie, Polyneuropathie, Verwirrtheit, Ataxie Selten: Apoplex, neurologische Sprech- und Schluckstörungen Sehr selten: Depression, epileptische Anfälle
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Konjunktivitis Sehr selten: Lidentzündung
Herzerkrankungen	Häufig: Tachykardie, Herzgeräusch, Hypotonie, Epistaxis, Myokardischämie * Selten: Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, kardiale Dekompensation
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Purpura Häufig: Petechien, Blutungen * Gelegentlich: Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig: auffällige Atemgeräusche, auffällige Geräusche in der Brust, Husten Häufig: Kurzatmigkeit, pulmonale interstitielle Infiltrate mit vorwiegend infektiöser Ätiologie, Mukositis Gelegentlich: Pharyngitis Sehr selten: Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall Häufig: gastrointestinale Schmerzen, Blähungen Selten: Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: reversible, meistens leichte Anstiege der Bilirubin- und Transaminasespiegel Selten: Leberinsuffizienz Sehr selten: Gallenblasenentzündung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Hautausschlag, lokales Exanthem, Diaphorese Häufig: Pruritus, Hautschmerzen, Erythem, Urtikaria Selten: Stevens-Johnson-Syndrom/Lyell-Syndrom
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Häufig: Myalgie, Arthralgie, Arthritis, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten: Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Reaktionen an der Einstichstelle, Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Asthenie Häufig: Ödeme, Unwohlsein, Schmerzen

* siehe nachfolgende Beschreibung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nicht-hämatologischer Art

Nebenwirkungen nicht-hämatologischer Art sind in der Regel im Schweregrad leicht bis mäßig. Eine Behandlung der Übelkeit mit Antiemetika ist im Normalfall nicht erforderlich. Nebenwirkungen der Haut und des Subkutangewebes sind meist leicht oder mäßig im Schweregrad und vorübergehend, in der Regel klingen sie in einem Zyklusintervall von 30 Tagen ab.

Blutbild

Da bei den meisten Patienten mit aktiver Haarzell-Leukämie niedrige Blutspiegel insbesondere der neutrophilen Granulozyten vorliegen, wird bei über 90 % der Fälle eine vorübergehende schwere Neutropenie ($< 1{,}0 \times 10^9$/l) beobachtet. Der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren vermag weder eine Erholung der Blutspiegel der neutrophilen Granulozyten herbeizuführen noch die Fieberinzidenz zu senken. Schwere Thrombozytopenien ($< 50 \times 10^9$/l) sind bei ungefähr 20 % bis 30 % aller Patienten zu beobachten. Zu erwarten sind eine über mehrere Monate anhaltende Lymphozytopenie und eine Immunsuppression mit erhöhtem Infektionsrisiko. Eine Erholung der zytotoxischen T-Lymphozyten und der natürlichen Killerzellen erfolgt innerhalb von 3 bis 12 Monaten. Die vollständige Erholung der T-Helferzellen und der B-Lymphozyten ist bis zu 2 Jahren verzögert. Cladribin induziert eine ausgeprägte und anhaltende Senkung der Spiegel der CD4- und der CD8-positiven T-Lymphozyten. Zurzeit liegen keine Erfahrungen über die möglichen Langzeitfolgen dieser Immunsuppression vor.

Infektionen

Selten wurde über schwere und lang andauernde Lymphozytopenien berichtet, doch konnte kein Zusammenhang mit späten infektiösen Komplikationen hergestellt werden. Als sehr häufige schwere Komplikationen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, sind opportunistische Infektionen zu nennen (z. B. Pneumocystis carinii, Toxoplasmosa gondii, Listerien, Candida, Herpesviren, Zytomegalovirus und atypische Mykobakterien). Bei 40 % der mit einer LITAK-Dosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht pro Zyklus behandelten Patienten traten Infektionen auf. Diese Fälle waren im Durchschnitt schwerer als die manifesten Infektionen bei 27 % aller Patienten, die eine geringere Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Zyklus erhielten. Bei 43 % der Patienten mit Haarzell-Leukämie traten bei den Standarddosierungen Infektionsbedingte Komplikationen auf. Ein Drittel dieser Infektionsfälle musste als schwerwiegend eingestuft werden (z. B. Septikämie, Pneumonie). Mindestens 10 Fälle einer akuten hämolytischen Anämie mit autoimmunem Ursprung wurden beschrieben. Sämtliche Patienten wurden erfolgreich mit Kortikosteroiden behandelt.

Seltene schwere Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen wie Darmverschluss, schweres Leberversagen, Nierenversagen, Herzversagen, Vorhofflimmern, Herzdekompensation, Apoplexie, neurologische Störungen des Sprech- und Schluckvermögens, Tumorlysesyndrom mit akutem Nierenversagen, Transfusions-bedingte Graft-versus-Host-Reaktion, Stevens-Johnson-Syndrom/Lyell-Syndrom (toxisch-epidermale Nekrolyse), hämolytische Anämie, Hypereosinophilie (mit erythematösem Hautausschlag, Pruritus und Gesichtsödem) sind selten.

Tödlicher Ausgang
In der Mehrzahl sind die Arzneimittel-bedingten Todesfälle auf Infektions-bedingte Komplikationen zurückzuführen. Weiterhin liegen im Zusammenhang mit einer LITAK-Chemotherapie Berichte vor über seltene Todesfälle aufgrund von sekundären malignen Erkrankungen, Hirnschlag und Herz-Kreislaufinfarkten, Graft-versus-Host-Reaktion aufgrund von Mehrfachtransfusionen mit nicht-bestrahltem Blut sowie Tumorlysesyndrom mit Hyperurikämie, metabolischer Azidose und akutem Nierenversagen.

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 über das nachfolgend aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Als häufige Symptome treten nach einer Überdosierung Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schwere Knochenmarksuppression (einschließlich Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie und Agranulozytose), akute Niereninsuffizienz sowie irreversible neurologische Toxizität (Paraparese/Quadriparese), Guillain-Barré-Syndrom und Brown-Séquard-Syndrom auf. Berichte über akute, irreversible nerven- und nierenschädigende Komplikationen stammen von Patienten, die mit einer Dosis behandelt wurden, die das Vierfache der empfohlenen Dosierung für die Behandlung von Haarzell-Leukämie übersteigt.

Ein bestimmtes Gegenmittel zur Therapie einer Überdosierung gibt es nicht. Die sofortige Absetzung der Therapie, sorgfältige Beobachtung des Patienten und die Einleitung geeigneter unterstützender Maßnahmen (Bluttransfusionen, Dialyse, Hämofiltration, Antiinfektiva usw.) sind zur Behandlung einer Cladribin-Überdosierung indiziert. Patienten, die eine Cladribin-Überdosis erhalten haben, sollten über mindestens vier Wochen hämatologisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Purin-Analoga, ATC-Code: L01BB04

Cladribin ist ein als Antimetabolit wirksames Purinnukleosidanalogon. Cladribin unterscheidet sich von dem natürlich vorkommenden Nukleosid, dem 2'-Desoxyadenosin, dadurch, dass das Wasserstoffatom der Position 2 durch ein Chloratom substituiert wurde, wodurch das Molekül einer Desaminierung durch die Adenosindesaminase nicht mehr zugänglich ist.

Wirkmechanismus
Cladribin ist ein Vorläufer des eigentlichen Arzneimittels (Prodrug), wird von den Zellen im Anschluss an eine parenterale Anwendung rasch aufgenommen und innerhalb der Zellen durch die Desoxycytidinkinase (dCK) zu dem aktiven Nukleotid 2-Chlordesoxyadenosin-5'-triphosphat (CdATP) phosphoryliert. Eine Ansammlung von aktivem CdATP ist vorwiegend in Zellen mit einer hohen dCK-Aktivität und einer niedrigen Desoxynukleotidase-Aktivität zu beobachten, insbesondere in Lymphozyten und anderen Zellen des blutbildenden Systems. Die Zelltoxizität von Cladribin ist dosisabhängig. Nicht-hämatologische Gewebe scheinen dabei unbeeinträchtigt zu bleiben, was die niedrige Inzidenz von nicht-hämatologischen Toxizitätserscheinungen bei Cladribin erklärt.

Im Gegensatz zu anderen Nukleosidanalogen wirkt Cladribin sowohl auf rasch proliferierende Zellen als auch auf Zellen in der Ruhephase toxisch. Zelltoxische Effekte von Cladribin bei Zelllinien von soliden Tumoren konnten nicht beobachtet werden. Der Wirkmechanismus von Cladribin ist auf den Einbau von CdATP in DNA-Stränge zurückzuführen: dadurch wird die Neusynthese von DNA in sich teilenden Zellen blockiert und der DNA-Reparaturmechanismus blockiert mit der Konsequenz, dass sich DNA-Strangbrüche ansammeln und die Konzentration von NAD (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid) und ATP auch in ruhenden Zellen absinkt. Außerdem hemmt CdATP die Ribonukleotidreduktase, die das für die Umwandlung von Ribonukleotiden zu Desoxyribonukleotiden verantwortliche Enzym darstellt. Der Zelltod erfolgt durch Energiemangel und Apoptose.

Klinische Wirksamkeit
Im Rahmen der klinischen Studie mit subkutaner Anwendung von LITAK wurden 63 Patienten mit Haarzellleukämie behandelt (33 frisch diagnostizierte Fälle und 30 Patienten mit rezidivierter oder fortschreitender Erkrankung). Die Gesamtansprechrate betrug 97 % mit langfristiger Remission, wobei sich 73 % der Patienten nach einer Beobachtungszeit von vier Jahren in kompletter Remission befanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Cladribin zeigt nach der parenteralen Anwendung eine vollständige Bioverfügbarkeit; die Werte für die mittlere Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nach Dauer- oder intermittierender 2-stündiger intravenöser Infusion sowie nach subkutaner Injektion sind vergleichbar.

Verteilung
Nach einer subkutanen Bolusinjektion einer Cladribin-Dosis von 0,14 mg/kg wird eine C_{max} von 91 ng/ml im Durchschnitt bereits nach 20 Minuten erreicht. In einer anderen Studie mit einer Dosis von 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag betrug die C_{max} nach einer kontinuierlichen intravenösen Infusion 5,1 ng/ml (t_{max}: 12 Stunden) im Vergleich zu 51 ng/ml nach subkutaner Bolusinjektion (t_{max}: 25 Minuten).

Die intrazellulären Cladribin-Konzentrationen übersteigen den Plasmaspiegel um das 128- bis 375-fache.

Das mittlere Verteilungsvolumen von Cladribin beträgt 9,2 l/kg. Im Durchschnitt ist Cladribin zu 25 % an Plasmaproteine gebunden, doch bestehen große interindividuelle Schwankungen (5 – 50 %).

Biotransformation
Das Prodrug Cladribin wird intrazellulär vorwiegend durch die Desoxycytidinkinase zu 2-Chlordesoxyadenosin-5'-monophosphat verstoffwechselt und anschließend von der Nukleosidmonophosphatkinase zum Diphosphat und dieses wiederum von der Nukleosiddiphosphatkinase zum aktiven Metaboliten 2-Chlordesoxyadenosin-5'-triphosphat (CdATP) weiter phosphoryliert.

Elimination
Pharmakokinetischen Studien beim Menschen zufolge entspricht der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentration von Cladribin einem 2- oder 3-Kompartimenten-Modell mit durchschnittlichen Halbwertszeiten von 35 Minuten (α) bzw. 6,7 Stunden (β). Die doppelt exponentielle Abnahme der Cladribin-Serumkonzentration nach einer subkutanen Bolusinjektion ist hinsichtlich der Eliminationsparameter vergleichbar mit dem Verlauf nach einer 2-stündigen intravenösen Infusion, wobei die initiale Halbwertszeit ungefähr 2 Stunden und die terminale Halbwertszeit ungefähr 11 Stunden betragen. Die intrazelluläre Retentionszeit für Cladribin-Nukleotide unter *in vivo*-Bedingungen ist deutlich länger als die Retentionszeit im Plasma. In Leukämiezellen konnten Halbwertszeiten $t_{1/2}$ von initial 15 Stunden und anschließend von über 30 Stunden gemessen werden.

Cladribin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die renale Ausscheidung des unveränderten Cladribin erfolgt innerhalb von 24 Stunden und beläuft sich auf 15 % der Dosis nach einer 2-stündigen intravenösen Anwendung und 18 % nach der subkutanen Gabe. Über das Schicksal des verbleibenden Anteils ist nichts bekannt. Die mittlere Plasma-Clearance beträgt 794 ml/min nach der intravenösen Infusion und 814 ml/min nach der subkutanen Bolusinjektion bei einer Dosis von 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Besondere Patientengruppen
Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Über die Verwendung von Cladribin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine Studien vor (siehe auch Abschnitt 4.2 sowie Abschnitt 4.4). Die klinischen Erfahrungen sind sehr begrenzt, sodass die Sicherheit von LITAK bei diesen Patienten nicht gut belegt ist. Eine Kontraindikation für LITAK besteht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenin-

suffizienz und Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Die Anwendung von LITAK bei Kindern wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten über 65 Jahren vor. Ältere Patienten sollten nach einer individuellen Beurteilung und unter sorgfältiger Beobachtung des Blutbildes sowie der Nieren- und Leberfunktion behandelt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Cladribin in der Maus ist moderat mit einer LD_{50} von 150 mg/kg nach intraperitonealer Anwendung.

Untersuchungen an Cynomolgus-Affen mit kontinuierlicher intravenöser Infusion über 7 – 14 Tage haben gezeigt, dass die Zielorgane das Immunsystem (≥ 0,3 mg/kg/Tag), Knochenmark, Haut, Schleimhäute, Nervensystem und Hoden (≥ 0,6 mg/kg/Tag) sowie Nieren (≥ 1 mg/kg/Tag) sind. Sofern es nicht zu Todesfällen kam, zeigte sich, dass die meisten oder alle Wirkungen nach Absetzung des Arzneimittels langsam zurückgingen.

Cladribin ist bei der Maus teratogen (bei einer Dosis von 1,5 – 3,0 mg/kg/Tag, angewendet an Tag 6 – 15 der Gestation). Auswirkungen auf die Brustbeinknochenbildung wurden bei 1,5 und 3,0 mg/kg/Tag festgestellt. Bei einer Dosis von 3,0 mg/kg/Tag kam es zu vermehrter Resorption, geringerer Wurfgröße, geringerem Geburtsgewicht, und es wurden vermehrt Missbildungen an Kopf, Rumpf und Gliedmaßen festgestellt. Cladribin ist beim Kaninchen bei einer Dosis von 3,0 mg/kg/Tag teratogen (angewendet an Tag 7 – 19 der Gestation). Bei dieser Dosis wurden schwere Missbildungen der Gliedmaßen sowie ein signifikanter Abfall im durchschnittlichen Geburtsgewicht festgestellt. Eine verringerte Knochenbildung wurde bei 1,0 mg/kg/Tag beobachtet.

Karzinogenese/Mutagenese
Es sind keine Langzeitstudien im Tiermodell zur Beurteilung des karzinogenen Potenzials von Cladribin durchgeführt worden. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten kann eine Abschätzung des karzinogenen Risikos von Cladribin für den Menschen nicht vorgenommen werden.

Cladribin ist ein zytotoxischer Wirkstoff, der bei Säugetierzellen in Kultur eine mutagene Wirkung zeigt. Cladribin wird in die DNA-Stränge eingebaut und hemmt die DNA-Synthese und DNA-Reparatur. Cladribin-Konzentrationen zwischen 5 nM und 20 µM führen bei normalen und Leukämiezellen und -zelllinien zur Fragmentierung der DNA und zum Zelltod.

Fertilität
Es liegen keine Untersuchungen über die Wirkungen von Cladribin auf die Fertilität im Tiermodell vor. Allerdings wurde im Rahmen einer Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen (Makaken) nachgewiesen, dass Cladribin die Reifung von rasch reifenden Zellen unterdrückt, was auch Hodenzellen einschließt. Die Wirkung auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Bei antineoplastischen Arzneistoffen mit einer Wirkung auf die DNA-, RNA- und Proteinsynthese, zu denen Cladribin gehört, sind unerwünschte Wirkungen auf die menschliche Keimzellenbildung zu erwarten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

LITAK darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden, sofern beim Öffnen nicht das Risiko einer mikrobiologischen Kontaminierung ausgeschlossen wird. Wird das Arzneimittel nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche (Glasart I) mit Gummistopfen (Bromobutyl) und abnehmbarer Aluminiumbördelkappe.

Eine Packung enthält 1 oder 5 Durchstechflaschen mit 5 ml Lösung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Geeignete Verfahren für den Umgang mit und die Beseitigung von antineoplastischen Arzneimitteln sind anzuwenden. Beim Umgang mit Zytotoxika muss Vorsicht walten. Schwangere dürfen mit dem Arzneimittel nicht in Berührung kommen.
Für die Handhabung und Verabreichung von LITAK wird die Verwendung von Einweghandschuhen und Schutzkleidung empfohlen. Bei einem Kontakt der Haut oder der Schleimhäute mit LITAK muss der Bereich sofort mit einer reichlichen Menge Wasser abgespült werden.

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung visuell auf das Vorhandensein von Schwebstoffen und etwaige Verfärbungen zu prüfen.

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/275/001
EU/1/04/275/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.04.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

19.12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verkaufsabgrenzung in Deutschland
Verschreibungspflichtig

Verkaufsabgrenzung in Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt