

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LITAK 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 2 mg cladribine (2-CdA). Elke injectieflacon bevat 10 mg cladribine in 5 ml oplossing.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

LITAK is bedoeld voor de behandeling van haarcelleukemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met LITAK wordt voorgeschreven door een bevoegd arts die ervaring heeft met chemotherapie bij kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering voor haarcelleukemie bestaat uit één enkele kuur met LITAK, toegediend middels een subcutane bolusinjectie in een dagelijkse dosis van 0,14 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Afwijking van de hierboven vermelde dosering wordt niet aangeraden.

Ouderen

Er is weinig ervaring met toediening aan patiënten ouder dan 65 jaar. Oudere patiënten dienen na individuele beoordeling te worden behandeld, waarbij nauwkeurige controle van de bloedwaarden en nier- en leverfunctie noodzakelijk is. Het risico maakt beoordeling per geval noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nier en leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens over toediening van LITAK aan patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatininegrens ≤ 50 ml/min) of met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 6) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Gebruik bij kinderen

LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

LITAK wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing voor injectie. De aanbevolen dosis wordt direct opgezogen in een injectiespuit en zonder verdunning geïnjecteerd als subcutane bolusinjectie. LITAK moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. LITAK moet vóór toediening op kamertemperatuur worden gebracht.

Zelftoediening door de patiënt

LITAK kan door de patiënt zelf worden toegediend. Patiënten moeten goed worden geïnstrueerd en getraind. Gedetailleerde instructies zijn in de bijsluiters opgenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding.

Patiënten jonger dan 18 jaar.

Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 6) (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere myelosuppressieve geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cladribine is een antitumorale en immunosuppressieve stof, die ernstige toxische bijwerkingen kan induceren, zoals myelo- en immunosuppressie, langdurige lymfocytopenie en opportunistische infecties. Patiënten die worden behandeld met cladribine dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van hematologische en niet-hematologische toxiciteit.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden en de risico's en voordelen dienen nauwgezet te worden beoordeeld indien overwogen wordt LITAK toe te dienen aan patiënten met verhoogd risico op infectie, ernstige beenmergaantasting of infiltratie, myelosuppressieve voorbehandelingen, evenals bij patiënten met vermoede of bevestigde nier- en leverinsufficiëntie. Patiënten met een actieve infectie dienen te worden behandeld voor de onderliggende aandoening voordat de behandeling met LITAK wordt gestart. Hoewel ontstekingsremmende profylaxe over het algemeen niet wordt aanbevolen, kan deze nuttig zijn voor patiënten met verlaagde immunocompetentie vóór de behandeling met cladribine en voor patiënten met een bestaande agranulocytose.

Indien ernstige toxiciteit optreedt, dient de arts uitstel of stoppen van de behandeling met het geneesmiddel te overwegen, tot ernstige complicaties zijn verdwenen. In het geval van infecties dient zo nodig een behandeling met antibiotica te worden gestart.

Het wordt aanbevolen om patiënten die cladribine krijgen toegediend ook bestraalde cellulaire bloedbestanddelen te geven, ter voorkoming van transfusiegerelateerde graft-versus-host reacties (Ta-GVHD).

Secundaire kwaadaardige tumoren

Net zoals andere nucleoside-analoga, wordt behandeling met cladribine in verband gebracht met myelosuppressie en langdurige immunosuppressie. Behandeling met deze stoffen wordt in verband gebracht met het ontstaan van tweede kwaadaardige tumoren. Tweede kwaadaardige tumoren kunnen ontstaan in patiënten met haarcelleukemie. De frequenties lopen ver uiteen, variërend van 20% tot 21%. Het hoogste risico ligt 2 jaar na diagnose met het zwaartepunt tussen 40 en 66 maanden. De cumulatieve frequenties van tweede tumoren zijn 5%, 10–12% en 13–14%, respectievelijk volgend na 5, 10 en 15 jaar nadat de diagnose van haarcelleukemie is gesteld. Na behandeling met cladribine varieert het ontstaan van tweede tumoren tussen 0% en 9,5% na

een mediane observatieperiode van 2,8 tot 8,5 jaar. De frequentie van tweede tumoren na behandeling met LITAK was 3,4% in alle 232 behandelde patiënten met haarcelleukemie, over een periode van 10 jaar. De hoogste incidentie van tweede tumoren na behandeling met LITAK was 6,5% na een mediane follow-up van 8,4 jaar. Daarom dienen met cladribine behandelde patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Hematologische toxiciteit

Myelosuppressie is het opvallendst tijdens de eerste maand na de behandeling en vereist mogelijk een transfusie van rode bloedcellen of bloedplaatjes. Patiënten met symptomen van beenmergdepressie dienen met omzichtigheid te worden behandeld, aangezien men bedacht moet zijn op een verdere onderdrukking van de beenmergfunctie. De therapeutische risico's en voordelen dienen nauwgezet te worden geëvalueerd bij patiënten met actieve of vermoede infecties. Het risico van ernstige myelotoxiciteit en langdurige immunosuppressie is verhoogd bij patiënten met een ziektegerelateerde beenmerginfiltratie of zij die vroeger een myelosuppressieve behandeling hebben gehad. In deze gevallen is een dosisverlaging en regelmatige controle van de patiënt vereist. Pancytopenie is doorgaans omkeerbaar en de intensiteit van beenmergplasie is dosisafhankelijk. Tijdens en gedurende 6 maanden na de therapie met cladribine kan een verhoogde incidentie van gelegenheidsinfecties worden verwacht. Nauwgezette en regelmatige controle van de perifere bloedwaarden is van essentieel belang tijdens en gedurende 2 tot 4 maanden na de behandeling met cladribine, teneinde mogelijke bijwerkingen en daaropvolgende complicaties (anemie, neutropenie, trombocytopenie, infecties, hemolyse of bloedingen) op te sporen en het hematologisch herstel te volgen. Koorts van onbekende oorsprong komt vaak voor bij patiënten die behandeld worden wegens haarcelleukemie en komt hoofdzakelijk voor tijdens de 4 eerste behandelingsweken. De oorsprong van de koortspriodes dient te worden vastgesteld door middel van daartoe geschikte laboratoriumtests en radiologische onderzoeken. Minder dan één derde van de gevallen van koorts houdt verband met een aangetoonde infectie. In geval van koorts die verband houdt met infecties of agranulocytose, is een antibioticabehandeling aangewezen.

Nier en leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens over toediening van LITAK aan patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De klinische ervaringen zijn zeer beperkt en de veiligheid van LITAK voor deze patiënten staat niet vast (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Een omzichtige behandeling is vereist bij patiënten met bekende of vermoede nier- of leverinsufficiëntie. Bij alle met LITAK behandelde patiënten is een regelmatige beoordeling van de nier- en leverfuncties aan te raden, in overeenstemming met de klinische toestand.

Ouderen

Oudere patiënten moeten op basis van individuele beoordeling worden behandeld, waarbij bloedtellingen en nier- en leverfuncties

tie zorgvuldig moeten worden gemonitord. Het risico vereist beoordeling van geval tot geval (zie rubriek 4.2).

Preventie van tumorlysis

Een profylactische behandeling met allopurinol om de serumspiegel van urinezuur onder controle te houden, aangevuld met adequate of verhoogde vochttoevoer, dient 24 uur voordat de chemotherapie wordt gestart te worden gegeven bij patiënten met hoge tumorbelasting. Een dagelijkse orale dosis van 100 mg allopurinol gedurende 2 weken wordt aanbevolen. In geval de serumspiegel van urinezuur stijgt tot boven de normale waarden, mag de dosis allopurinol worden verhoogd tot 300 mg/dag.

Vruchtbaarheid

Mannen die worden behandeld met cladribine moet worden aangeraden tot 6 maanden na de behandeling geen kinderen te verwekken, en informatie in te winnen over de mogelijkheden voor het invriezen van sperma vóór de behandeling, vanwege mogelijke onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met cladribine (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de mogelijkheid van een verhoogde hematologische toxiciteit en onderdrukking van het beenmerg, mag cladribine niet tegelijkertijd met andere myelosuppressieve geneesmiddelen worden gebruikt. Een invloed van cladribine op de werking van andere antitumorale geneesmiddelen is in vitro (bijv. doxorubicine, vincristine, cytarabine) en in vivo niet vastgesteld. Een in vitro studie toonde echter kruisresistentie aan tussen cladribine en stikstofmosterd (chloor-methine); voor cytarabine is door één auteur een in vivo kruisreactie zonder verlies aan activiteit beschreven.

Als gevolg van het overeenkomstige intracellulaire metabolisme, kan kruisresistentie met andere nucleoside-analoga, zoals fludarabine of 2'-deoxycoformycine, voorkomen. Daarom is gelijktijdige toediening van nucleoside-analoga met cladribine niet aan te raden.

Corticosteroiden blijken het risico van ernstige infecties te verhogen, indien deze worden gebruikt met cladribine en dienen niet tegelijkertijd met cladribine te worden gegeven.

Aangezien interactie met geneesmiddelen waarbij intercellulaire fosforylatie wordt ondergaan, zoals antivirale middelen, of met remmers van de adenosine-opname, kan worden verwacht, wordt het gelijktijdig gebruik van cladribine niet aangeraden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cladribine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. In studies bij dieren en *in vitro* studies op menselijke cellijnen is de teratogeniciteit en mutageniciteit van cladribine aangetoond. Cladribine is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling met cladribine en

gedurende 6 maanden na de laatste dosis cladribine een doeltreffende contraceptieve methode toe te passen. In geval van zwangerschap tijdens de behandeling met cladribine, dient de vrouw te worden ingelicht over de mogelijke gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cladribine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de mogelijkheid van ernstige ongewenste reacties bij kinderen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding tijdens de behandeling met cladribine en gedurende 6 maanden na de laatste dosis cladribine gecontraïndiceerd.

Vruchtbaarheid

De effecten van cladribine op de vruchtbaarheid zijn niet bij dieren onderzocht. Een toxiciteitsonderzoek dat is uitgevoerd met java-apeen heeft echter aangetoond dat cladribine de rijping van snel delende cellen, waaronder zaadcellen, onderdrukt. Het effect op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Van antineoplastische middelen, zoals cladribine, die invloed hebben op de synthese van DNA, RNA en eiwitten, kan worden verwacht dat zij nadelige effecten hebben op de gametogenese bij de mens (zie rubriek 5.3).

Mannen die worden behandeld met cladribine moet worden aangeraden om tot 6 maanden na de behandeling geen kind te verwekken en om advies in te winnen over het invriezen van sperma (cryoconservering) voorafgaand aan de behandeling, vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met cladribine (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

LITAK heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer er bepaalde bijwerkingen optreden die potentieel invloed hebben op de prestaties (bijvoorbeeld duizeligheid, zeer vaak, of sufheid, die kan optreden als gevolg van anemie, wat zeer vaak voorkomt), moet aan patiënten aangeraden worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen tijdens de drie meest relevante klinische studies met cladribine bij 279 patiënten die voor verschillende aandoeningen werden behandeld en bij 62 patiënten met haarcelleukemie (HCL) waren myelosuppressie, bijzonder ernstige neutropenie (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), ernstige trombocytopenie (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) en ernstige anemie (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), evenals ernstige immunosuppressie/lymfopenie (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infecties (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) en koorts (tot 64%).

Kweek-negatieve koorts na een behandeling met cladribine treedt gemiddeld op bij 10–40% van de patiënten met haarcelleukemie en wordt zelden vastgesteld bij patiënten met andere neoplastische aandoeningen. Huiduitslag (2–31%) werd hoofdzakelijk vastgesteld bij patiënten die gelijktijdig

andere geneesmiddelen kregen toegediend waarvan bekend is dat ze huiduitslag veroorzaken (antibiotica en/of allopurinol). Gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid (5–28%), braken (1–13%) en diarree (3–12%) evenals vermoeidheid (2–48%), hoofdpijn (1–23%) en verminderde eetlust (1–22%) werden gemeld tijdens een behandeling met cladribine. Cladribine veroorzaakt waarschijnlijk geen alopecia; lichte en voorbijgaande alopecia gedurende een aantal dagen werd geobserveerd in 4/523 patiënten tijdens de behandeling, maar kon niet eenduidig aan cladribine worden toegeschreven.

Gemelde ongewenste reacties worden opgesomd in de volgende tabel, per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Zie voor de ernst van de gevallen de tekst onder de tabel.

Niet-hematologische bijwerkingen

De meeste niet-hematologische bijwerkingen zijn van lichte tot matige aard. Een behandeling met antemetica is doorgaans niet nodig. Ongewenste reacties van de huid en subcutane weefsels zijn meestal mild tot matig en zijn doorgaans binnen een cyclusinterval van 30 dagen over.

Bloedtelingen

Aangezien patiënten met actieve haarcelleukemie meestal een verminderd aantal bloedcellen hebben, vooral weinig neutrofielen, vertoont meer dan 90% van deze patiënten ernstige neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$) van voorbijgaande aard. Het gebruik van hematopoëtische groeifactoren geeft noch aanleiding tot een toename van het aantal neutrofielen, noch tot een afname van de incidentie van koorts. Ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) wordt vastgesteld bij ongeveer 20% tot 30% van alle patiënten. Lymfocytopenie die meerdere maanden aanhoudt en immunosuppressie met een verhoogd risico op infecties zijn te verwachten. Het herstel van cytotoxische T-lymfocyten en natuurlijke killer-cellen duurt 3 tot 12 maanden. Een volledig herstel van T-helpercellen en B-lymfocyten kan tot 2 jaar duren. Cladribine induceert een opmerkelijke en langdurige vermindering van het aantal CD4+ en CD8+ T-lymfocyten. Op dit ogenblik is er geen ervaring met de mogelijke gevolgen van deze immunosuppressie op de lange termijn.

Infecties

Ernstige lymfocytopenie van lange duur is zelden gemeld; de gemelde gevallen konden echter niet in verband worden gebracht met laattijdige infectieuze complicaties. Zeer vaak voorkomende ernstige complicaties, in sommige gevallen met dodelijke afloop, zijn gelegheidsinfecties (bijv. veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, Listeria, Candida, herpesvirussen, cytomegalovirus en atypische mycobacteriën). Veertig percent van de patiënten die met dosissen LITAK van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht per cyclus werden behandeld, hadden infecties. Deze waren gemiddeld ernstiger

dan de infecties die voorkwamen bij 27% van alle patiënten die een verlaagde dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per cyclus kregen toegediend. Drieënveertig percent van de patiënten met haarcelleukemie hadden infectieuze complicaties bij het standaard doseringsschema. Eén derde van deze infecties moet als ernstig worden beschouwd (bijv. sepsis, longontsteking). Er zijn ten minste 10 gevallen van acute auto-immune hemolytische anemie gemeld. Alle patiënten werden met succes behandeld met corticosteroiden.

Zelden voorkomende ernstige bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen, zoals ileus, ernstig leverfalen, nierfalen, hartfalen, atriumfibrillatie, hartdecompensatie, apoplexie, neurologische spraak- en slikstoornissen, tumorlysis met acuut nierfalen, transfusiegebonden graft-versus-host reactie, syndroom van stevens-johnsonsyndroom/lyellsyndroom (toxische epidermale necrolyse), hemolytische anemie, hypereosinofilie (met erythemateuze huiduitslag, pruritus en oedeem van het geelaat) werden gemeld.

Fatale afloop

De meeste geneesmiddelgebonden sterfgevallen zijn het gevolg van infectieuze complicaties. Andere zeldzame gevallen met dodelijke afloop, die in verband gebracht werden met chemotherapie op basis van LITAK, waren een tweede kwaadaardige tumor, cerebro- en cardiovasculaire infarcten, graft-versus-hostreacties veroorzaakt door meerdere transfusies van niet bestraald bloed, evenals tumorlysis met hyperurikemie, metabole acidose en acuut nierfalen.

4.9 Overdosering

Vaak waargenomen symptomen na een overdosis zijn misselijkheid, braken, diarree, ernstige beenmergdepressie (met inbegrip van anemie, trombocytopenie, leukopenie en agranulocytose), acute nierinsufficiëntie evenals onomkeerbare neurologische toxiciteit (paraparese/quadruparese), syndroom van Guillain-Barré en syndroom van Brown-Séquard. Acute, onomkeerbare neuro- en nefrotoxiciteit zijn beschreven bij individuele patiënten die behandeld werden met een dosis die ≥ 4 maal hoger was dan het aanbevolen schema voor haarcelleukemie.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Onmiddellijke stopzetting van de therapie, nauwlettende controle en instelling van gepaste ondersteunende maatregelen (bloedtransfusie, dialyse, hemofiltratie, anti-infectieuze therapie, enz.) vormen de aangewezen behandeling van een overdosis cladribine. Patiënten die een overdosis cladribine hebben gekregen, dienen ten minste vier weken lang hematologisch te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: purine-analoon, ATC-code: L01BB04

Cladribine is een purinenucleoside-analoon dat als antimetabool werkt. De enkele vervanging van chloor door waterstof op

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak: infecties* (bijv. longontsteking*, sepsis*)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak: tweede kwaadaardige tumoren* Zelden: tumorlysisyndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak: pancytopenie/myelosuppressie*, neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie Soms: hemolytische anemie* Zelden: hypereosinofilie Zeer zelden: amyloidose
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak: immunosuppressie* Zelden: graft-versus-hostreactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak: verminderde eetlust Soms: cachexie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid Vaak: slaperigheid, angst Soms: slaperigheid, paresthesie, lethargie, polyneuropathie, verwardheid, ataxie Zelden: apoplexie, neurologische spraak- en slikstoornissen Zeer zelden: depressie, epileptische aanval
Oogaandoeningen	Soms: conjunctivitis Zeer zelden: blefaritis
Hartaandoeningen	Vaak: tachycardie, hartgeruis, hypotensie, epistaxis, myocardischemie* Zelden: hartfalen, atriumfibrillatie, cardiale decompensatie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: purpura Vaak: petechiae, bloedingen Soms: aderontsteking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak: abnormale ademhalingsgeluiden, abnormale thoraxgeluiden, hoesten Vaak: kortademigheid, pulmonale interstitiële infiltraten, meestal als gevolg van infectieuze etiologie, mucositis Soms: faryngitis Zeer zelden: longembolie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak: misselijkheid, braken, obstipatie, diarree Vaak: gastro-intestinale pijn, flatulentie Zelden: ileus
Lever- en galaandoeningen	Vaak: omkeerbare, meestal lichte verhogingen van bilirubine en transaminasen Zelden: leverfalen Zeer zelden: cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: huiduitslag, plaatselijk exantheem, diaforeses Vaak: pruritus, huidpijn, erytheem, urticaria Zelden: stevens-johnsonsyndroom/lyellsyndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak: myalgie, gewrichtspijn, artritis, botpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden: nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: reacties op de plaats van de injectie, koorts, vermoeidheid, rillingen, asthenie Vaak: oedeem, malaise, pijn

* zie onderstaande beschrijving

positie 2 onderscheidt cladribine van zijn natuurlijke tegenhanger 2'-deoxyadenosine en maakt de molecule resistent tegen desaminering door adenosine-desaminase.

Werkingsmechanisme

Cladribine is een voorloper die na parenterale toediening snel door cellen wordt opgenomen en intracellulair middels fosforylering wordt omgevormd tot het actieve nucleotide 2-chlorodeoxyadenosine-5'-trifosfaat (CdATP) door deoxytydine kinase (dCK). Het actieve CdATP stapelt zich hoofdzakelijk op in cellen met sterke dCK-activiteit en zwakke deoxynucleotidase-activiteit, vooral in lymfocyten en in andere hematopoëtische

cellen. De cytotoxiciteit van cladribine is dosisafhankelijk. Niet-hematologisch weefsel lijkt niet te worden aangetast; wat de geringe incidentie van niet-hematopoëtische toxiciteit van cladribine verklaart.

In tegenstelling tot andere nucleoside-analoga, is cladribine toxisch voor snel prolifererende cellen evenals voor rustcellen. Er werd geen cytotoxisch effect van cladribine vastgesteld in cellijnen of vaste tumoren. Het werkingsmechanisme van cladribine wordt toegeschreven aan de opname van CdATP in DNA-strengen: de synthese van nieuw DNA in splitsende cellen wordt geblokkeerd en het DNA-herstelmechanisme wordt afge-

remd, wat resulteert in een opstapeling van DNA-strengbreuken en een afname van de concentratie van NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) en ATP, zelfs in rustcellen. Bovendien remt CdATP ribonucleotide reductase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de omvorming van ribonucleotiden in desoxyribonucleotiden. Celdood treedt op door energietekort en apoptose.

Klinische werkzaamheid

In de klinische studie waarin LITAK subcutaan werd toegediend, werden 63 patiënten met haarcelleukemie behandeld (33 nieuw gediagnosticeerde patiënten en 30 patiënten met recidiverende of progressieve ziekte). Het totale responspercentage was 97% met langdurige remissie, waarbij 73% van de patiënten na vier jaar follow-up nog steeds in volledige remissie was.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cladribine vertoont na parenterale toediening een totale biologische beschikbaarheid; het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie *versus* tijdscurve (AUC) is vergelijkbaar na een continue of intermitterende intraveneuze infusie van 2 uur en na subcutane injectie.

Distributie

Na subcutane bolusinjectie van een dosis van 0,14 mg/kg cladribine wordt een C_{max} van 91 ng/ml cladribine gemiddeld reeds na 20 minuten bereikt. In een andere studie waarbij een dosis van 0,10 mg/kg lichaamsgewicht/dag werd gebruikt, was de maximale plasmaconcentratie C_{max} na continue intraveneuze infusie 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 uur) vergeleken met 51 ng/ml na subcutane bolusinjectie (t_{max} : 25 minuten).

De intracellulaire concentratie van cladribine is 128 tot 375 maal hoger dan de plasma-spiegel van cladribine.

Het gemiddelde distributievolume van cladribine bedraagt 9,2 l/kg. De binding van cladribine aan plasmaproteïnen bedraagt gemiddeld 25%, met een sterke variatie van persoon tot persoon (5–50%).

Metabolisme

De prodrug cladribine wordt intracellulair gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door deoxycytidine kinase, tot 2-chlorodeoxyadenosine-5'-monofosfaat, dat middels fosforylering verder wordt omgevormd tot difosfaat door nucleoside monofosfaat kinase en tot de actieve metaboliet 2-chlorodeoxyadenosine-5'-trifosfaat (CdATP) door nucleoside difosfaat kinase.

Eliminatie

Uit farmacokinetische studies bij de mens blijkt dat de plasmaconcentratiecurve van cladribine overeenstemt met een model van 2 of 3 compartimenten met α - en β -halfwaardetijden van respectievelijk gemiddeld 35 minuten en 6,7 uur. De bi-exponentiële afname van de serumconcentratie van cladribine na subcutane bolusinjectie is vergelijkbaar met de eliminatieparameters na een intraveneuze infusie van 2 uur met een aanvankelijke en terminale halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 2 uur en 11 uur. De intracellulaire retentietijd van cladribine-nucleotiden *in vivo* is duidelijk langer in

vergelijking met de retentietijd in het plasma. In leukemiecellen werden halfwaardetijden $t_{1/2}$ van aanvankelijk 15 uur en vervolgens meer dan 30 uur gemeten.

Cladribine wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. De excretie via de nieren van niet-gemetaboliseerd cladribine gebeurt binnen 24 uur en bedraagt respectievelijk 15% en 18% van de dosis na een 2 uur durende intraveneuze en na een subcutane toediening. Wat er met de rest gebeurt is niet bekend. De gemiddelde plasmaklaring bedraagt 794 ml/min. na intraveneuze infusie en 814 ml/min. na subcutane bolusinspuiting van een dosis van 0,10 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Speciale populaties

Nier en leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies beschikbaar over het gebruik van cladribine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De klinische ervaringen zijn zeer beperkt en de veiligheid van LITAK voor deze patiënten staat niet vast. LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij kinderen

Het gebruik van LITAK bij kinderen is niet onderzocht. (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er is weinig ervaring met toediening aan patiënten ouder dan 65 jaar. Oudere patiënten dienen na individuele beoordeling te worden behandeld, waarbij nauwkeurige controle van de bloedwaarden en nier- en leverfunctie noodzakelijk is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cladribine is matig acuut toxisch in muizen, met een LD_{50} van 150 mg/kg door middel van intraperitoneale toediening.

Bij 7- tot 14-daagse studies met intraveneuze infusie in java-ape, waren de onderzochte organen het immuunsysteem ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), het beenmerg, de huid, de slijmvliezen, het zenuwstelsel en de testes ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) en de nieren (≥ 1 mg/kg/dag). Indien niet fataal, waren de indicaties dat de meeste van of al deze effecten langzaam omkeerbaar waren na stopzetting van blootstelling aan de werkzame stof.

Cladribine is teratogeen in muizen (bij doses van 1,5–3,0 mg/kg/dag, gegeven op de 6e–15e dag van de draagperiode). Effecten op de verbening van het sternum werden waargenomen bij 1,5 en 3,0 mg/kg/dag. Verhoogde resorptie, kleinere worpen, lager foetaal gewicht en toegenomen foetale misvormingen van het hoofd, de borst en ledematen werden waargenomen bij 3,0 mg/kg/dag. Cladribine is teratogeen in konijnen bij doses van 3,0 mg/kg/dag (gegeven op de 7e–19e dag van de draagperiode). Bij deze dosis werden ernstige anomalieën van de ledematen waargenomen, evenals een aanzienlijke toename van het gemiddelde foetale gewicht. Verminderde verbening werd waargenomen bij 1,0 mg/kg/dag.

Carcinogenese/mutagenese

Langetermijnstudies in dieren ter evaluatie van de carcinogene eigenschappen van

cladribine werden niet uitgevoerd. Op basis van de beschikbare gegevens kan het carcinogene risico van cladribine voor mensen niet worden geëvalueerd.

Cladribine is een cytotoxisch medicinaal product, dat een mutageen effect heeft op gekweekte cellen van zoogdieren. Cladribine wordt opgenomen in de DNA-strengen en blokkeert de synthese en reparatie van DNA. Blootstelling aan cladribine veroorzaakt DNA-fragmentatie en celdood in verschillende normale en leukemische cellen en cellijnen bij concentraties van 5 nM tot 20 μ M.

Vruchtbaarheid

Het effect van cladribine op de vruchtbaarheid werd in dieren niet bestudeerd. Een studie naar toxiciteit in java-ape heeft echter aangetoond dat cladribine de rijping van snel genererende cellen, inclusief testiculaire cellen, onderdrukt. Het effect op de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend. Van antitumorale stoffen, zoals cladribine, die invloed hebben op het DNA, het RNA en de proteïnesynthese, kan worden verwacht dat deze negatieve effecten hebben op de ontwikkeling van menselijke geslachtscellen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor het stellen van de pH)
Zoutzuur (voor het stellen van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

LITAK mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct na opening worden gebruikt, tenzij bij het openen de kans op microbiologische besmetting wordt uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml glazen injectieflacon type 1 met rubberen stop (bromobutyl) en aftekbare aluminium dop.

De verpakking bevat 1 injectieflacon of 5 injectieflacons met elk 5 milliliter oplossing. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorschriften voor correcte verwerking en afvoer van antitumorale geneesmiddelen dienen in acht te worden genomen. Cytotoxische geneesmiddelen dienen met omzich-

tigheid te worden verwerkt. Zwangere vrouwen dienen aanraking ermee te vermijden. Het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding is aan te raden wanneer LITAK wordt bereid en toegediend. Indien LITAK in aanraking komt met de huid of met de slijmvliezen, dient het betrokken oppervlak onmiddellijk overvloedig met water te worden gespoeld.

Parenterale geneesmiddelen dienen, voordat ze worden toegediend, visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van partikels of verkleuring.

De injectieflacons zijn bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
14/04/2004
Datum van laatste hernieuwing:
19/04/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2009

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin