

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OCLADRA 2 mg / ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kladribin

Her bir flakon, 5 mL çözelti içinde 10 mg kladribin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....9,0 mg/mL

Sodyum hidroksit..... k.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OCLADRA tüylü hücreli lösemi tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 5 gün süreyle günde bir kez tek seferde subkutan bolus enjeksiyon yoluyla uygulanan 0,14 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Uygulama şekli:

Önerilen doz bir şırınga ile çekilir ve seyreltilmeden, subkutan bolus enjeksiyon yoluyla enjekte edilir. OCLADRA, uygulama öncesinde oda sıcaklığına getirilmelidir.

Hasta tarafından kendi kendine ilaç uygulaması

OCLADRA'yı hasta kendi kendine uygulayabilir. Hastalara uygun şekilde bilgi verilmeli ve hastalar eğitilmelidir. Ayrıntılı talimatlar kullanma talimatında yer almaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda OCLADRA kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. OCLADRA, orta ila şiddetli derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi \leq 50 mL/dakika) veya orta ila şiddetli derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >6) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

OCLADRA'nın 18 yaş altındaki hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

OCLADRA'nın 65 yaş üstü hastalarda kullanımına dair deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalarda kullanım öncesi hasta değerlendirilmeli ve kullanım süresince hastanın kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Her bir hasta için risk değerlendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

OCLADRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda
- Gebelik ve laktasyonda
- 18 yaş altındaki hastalarda
- Orta ila şiddetli derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dakika) veya orta ila şiddetli derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >6) olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4).
- Eş zamanlı olarak diğer miyelosupresif ilaçlar kullanıldığında.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kladribin; miyelo- ve immüno-supresyon, uzun süren lenfositopeni ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi kayda değer toksik advers reaksiyonları tetikleyebilen antineoplastik ve immünosupresif bir maddedir. Kladribin tedavisi gören hastalar hematolojik ve non-hematolojik toksisiteler açısından yakından izlenmelidir.

Şüpheli veya ortaya çıkmış olan böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ayrıca yüksek enfeksiyon riski, kemik iliği yetmezliği veya infiltrasyonu, miyelosupresif ön tedavilerin uygulandığı hastalarda kladribin uygulaması düşünülüyorsa özel önlem alınmalı ve riskler/yararlar dikkatle değerlendirilmelidir. Aktif enfeksiyonlu hastalar, kladribin ile tedavi öncesinde altta yatan durumlar için tedavi almalıdırlar. Genellikle anti-infektif profilaksi önerilmemekle birlikte, kladribin ile tedavi öncesinde immünitesi zayıflamış veya önceden var olan agranülositozu olan hastalar için faydalı olabilir.

Şiddetli toksisite meydana gelirse, şiddetli komplikasyonlar çözülene kadar hekim tedaviyi ertelemeyi veya kesmeyi değerlendirmelidir. Enfeksiyon durumunda, gerektiği takdirde antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.

Kladribin alan hastaların, transfüzyon ile ilişkili graft-versus-host hastalığının (Ta-GVHD) önlenmesi için ışınlanmış hücresel kan bileşenleri/ürünleri almaları önerilmektedir.

Sekonder Kötü Huylu Tümörler

Diğer nükleozid analogları gibi kladribin ile tedavi de miyelosupresyon, etkili ve uzamış immünosupresyonla ilişkilidir. Bu ajanlarla tedavi, sekonder kötü huylu tümörlerin meydana gelmesi ile ilişkilendirilir. Sekonder kötü huylu tümörlerin, tüylü hücreli lösemili hastalarda ortaya çıkması beklenir. Sıklıkları %2 ila %21 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir. Pik riski, 40 ila 66 ay arasında ortalama teşhis sonrasındaki 2 yılda görülmektedir.. İkinci kötü huylu tümörlerin kümülatif görülme sıklığı; tüylü hücreli lösemi teşhisinden sonraki 5, 10 ve 15 yılı takiben, sırasıyla %5, %10-12 ve %13-14'tür. Kladribini takiben, 2,8 ila 8,5 yıl arasında değişen gözlem periyodu sonrasında ikincil kötü huylu tümör insidansı %0 ila %9,5 arasında değişmektedir. Kladribin tedavisi sonrasında ikincil kötü huylu tümör sıklığı, 10 yıllık bir

periyotta tedavi edilen tüm 232 tüylü hücreli lösemi hastalarının %3,4'üdür. Kladribin ile en yüksek ikincil kötü huylu tümör insidansı 8,4 yıllık bir medyan takip sonrasında %6,5'tir. Bu nedenle kladribin ile tedavi edilen hastalar dikkatle izlenmelidir.

Hematolojik toksisite

Tedaviyi takip eden ilk ay boyunca miyelosupresyon göze çarpar ve alyuvar ve trombosit transfüzyonlarına gerek duyulabilir. Kemik iliği fonksiyonunun daha ileri supresyonunun öngörülmesi için, kemik iliği depresyonu belirtileri görülen hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Aktif veya şüpheli enfeksiyonu olan hastalarda terapötik riskler ve yararlar dikkatle değerlendirilmelidir. Şiddetli miyelotoksisite ve uzun süren immünosupresyon riski, hastalıkla ilişkili kemik iliği infiltrasyonu olan hastalarda veya önceden miyelosupresif tedavi almış olan hastalarda yüksektir. Bu tür durumlarda dozun azaltılması ve hastanın düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Pansitopeni normalde geri döndürülebilirdir ve kemik iliği aplazi yoğunluğu doza bağlıdır. Kladribin ile tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay içinde fırsatçı enfeksiyon insidansında artış beklenir. Potansiyel advers reaksiyonları ve bunun sonucunda gelişen komplikasyonları (anemi, nötropeni, trombositopeni, enfeksiyonlar, hemoliz veya kanamalar) belirlemek ve hematolojik iyileşmeyi ölçmek için, tedavi sırasında ve takip eden 2 ila 4 ay içinde periferik kan sayımının dikkatli ve düzenli olarak izlenmesi esastır. Kaynağı bilinmeyen ateş, tüylü hücreli lösemi tedavisi alan hastalarda sıklıkla meydana gelir ve ağırlıklı olarak tedavinin ilk 4 haftasında ortaya çıkar. Febril olayların kaynağı uygun laboratuvar ve radyolojik testlerle araştırılmalıdır. Febril olayların üçte birinden daha azı belgelenen bir enfeksiyon ile ilişkilidir. Enfeksiyonlarla ilişkili ateş veya agranülositoz durumunda antibiyotik tedavisi gerekir veya önerilir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

Kladribin kullanımıyla PML olgularının yanısıra ölüm vakaları da bildirilmiştir. PML, kladribinle tedavinin 6.ayından birkaç yıl sonrasına kadar rapor edilmiştir. Bu olguların bazılarında uzamış lenfopeni ile ilişki gözlenmiştir. Hekimler, yeni veya kötüleşen nörolojik, bilişsel veya davranışsal belirti ve bulguları olan hastalar için PML'yi göz önünde bulundurmalıdır. Önerilen PML değerlendirmesi nörolojik konsültasyon, beynin manyetik rezonans görüntülenmesi ve JC virüs için serebrospinal sıvının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi veya beyin biyopsisiyle JC virüs bakılması ile olabilir. PCR'ın negatif çıkması PML'yi ekarte etmez. Alternatif bir tanı koyma yapılamıyorsa ek takipler ve değerlendirmeler yapılmalıdır. PML şüphesi olan hasta sonraki kladribin tedavilerini de almamalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kladribin kullanımı üzerine veri bulunmamaktadır. Klinik deneyim çok sınırlıdır ve kladribinin bu hastalarda güvenliliği iyi belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2). Bilinen veya şüpheli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli tedavi gerekmektedir. Kladribin ile tedavi edilen tüm hastalar için, klinik olarak belirtildiği şekilde böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının periyodik değerlendirmesi önerilir.

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda kullanım öncesi hasta değerlendirilmeli ve kullanım süresince hastanın kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Her bir hasta için risk değerlendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.2).

Tümör lizis sendromunun önlenmesi

Tümör yükü yüksek olan hastalarda, serum ürik asit seviyelerini kontrol etmek için, kemoterapinin başlatılmasından 24 saat önce yeterli veya artırılmış hidrasyonla birlikte profilaktik allopürinol tedavisi başlatılmalıdır. 2 haftalık periyot için 100 mg'lık günlük oral allopürinol dozu önerilmektedir. Serum ürik asitin normal aralığın üstünde birikimi durumunda allopürinol dozu 300 mg/gün'e çıkarılabilir.

Fertilite

Kladribin ile tedavi edilen erkeklere, tedaviden sonraki 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları ve kladribinle tedaviye bağlı olarak infertilite ihtimali nedeniyle tedavi öncesinde sperm kriyoprezervasyonu hakkında bilgi almaları önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol'den daha fazla sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hematolojik toksisite ve kemik iliği supresyonunda potansiyel artış nedeniyle kladribin, diğer miyelosupresif tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır. Kladribinin diğer antineoplastik ajanların etkinliği üzerine etkisi *in vitro* (doksorubisin, vinkristin, sitarabin, siklofosfamid gibi) ve *in vivo* olarak gözlenmemiştir. Bununla birlikte, bir *in vitro* çalışmada kladribin ve nitrojen mustard (klormetin) arasında çapraz-direnç ortaya konmuş; sitarabin için bir literatürde etkinlik kaybı olmaksızın *in vivo* çapraz-reaksiyon tanımlamıştır.

Benzer intraselüler metabolizmaya bağlı olarak, fludarabin veya 2'-deoksikoformisin gibi diğer nükleozid analogları ile çapraz-direnç meydana gelebilir. Bu nedenle, nükleozid analoglarının kladribin ile eş zamanlı uygulanması önerilmez.

Kortikosteroidlerin, kladribin ile kombine olarak kullanıldıklarında şiddetli enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir; bu nedenle kladribin ile eş zamanlı olarak verilmemelidirler.

Antiviral ajanlar gibi intraselüler fosforilasyona uğrayan tıbbi ürünler veya adenozin alım inhibitörleri ile etkileşimler beklenebileceğinden, bu ilaçların kladribin ile eş zamanlı kullanımını önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince ve tedavinin ardından 6 aya kadar etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

OCLADRA'nın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. OCLADRA gebelik döneminde kontrendikedir..

OCLADRA gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Laktasyon dönemi

Kladribinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde olası ciddi advers etkiler nedeniyle, OCLADRA ile tedavi sırasında ve son kladribin dozundan sonraki 6 ay içinde laktasyon kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Kladribinin fertilite üzerine etkisi hayvanlarda çalışılmamıştır. Ancak, sinomolgus maymunları üzerinde yürütülen bir toksisite çalışması kladribinin, testiküler hücreler dahil hızla üreyen hücrelerin olgunlaşmasını baskıladığını göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerine etki bilinmemektedir. Kladribin gibi, DNA, RNA ve protein sentezini engelleyen antineoplastik ajanların insan gametogenezi üzerinde advers etkiye sahip olmaları beklenebilir (Bkz. Bölüm 5.3).

OCLADRA ile tedavi edilen erkeklere, tedaviden sonraki 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları ve OCLADRA ile tedaviye bağlı olarak infertilite ihtimali nedeniyle tedavi öncesinde sperm kriyoprezervasyonu hakkında bilgi almaları önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OCLADRA araç ve makine kullanımını üzerinde önemli bir etkisi vardır. Performans üzerinde potansiyel etkisi olan belirli advers reaksiyonların olması durumunda (örn; çok yaygın olan baş dönmesi, anemiye bağlı olarak gelişen ve yaygın görülen uyuşukluk gibi) hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çeşitli endikasyonlar için tedavi edilen 279 hasta ve tüylü hücreli lösemili (THL) 62 hastada kladribin ile en ilgili üç klinik çalışma süresince çok yaygın görülen advers reaksiyonlar; miyelosupresyon, özellikle şiddetli nötropeni (%41 (113/279), THL %98 (61/62)), şiddetli trombositopeni (%21 (58/279), THL %50 (31/62)), şiddetli anemi (%14 (21/150), THL %55 (34/62)), şiddetli immünosupresyon/lenfopeni (%63 (176/279), THL %95 (59/62)), enfeksiyonlar (%39 (110/279), THL %58 (36/62)) ve ateştir (%64'e kadar).

Kladribin tedavisini takiben kültür-negatif ateş, tüylü hücreli lösemili hastaların %10-40'ında meydana gelir ve diğer neoplastik hastalıkları olan hastalarda nadir görülmektedir. Ciltte döküntüler (%2-31), cilt döküntüsüne neden olduğu bilinen, eş zamanlı uygulanan diğer tıbbi ürünleri (antibiyotikler ve/veya allopürinol) kullanan hastalarda esas olarak tanımlanır. Kladribin tedavisi sırasında; yorgunluk (%2-48), baş ağrısı (%1-23) ve iştah azalması (%1-22)

yanı sıra bulantı (%5-28), kusma (%1-13) ve diyare (%3-12) gibi gastrointestinal advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Kladribinin alopesiye neden olması muhtemel değildir, tedavi sırasında 4/523 hastada birkaç gün için hafif ve geçici alopesi gözlenmiş, ancak bu kladribinle net bir şekilde ilişkilendirilmemiştir.

Bildirilen advers reaksiyonlar sıklık kategorisi ve sistem-organ sınıfına göre aşağıdaki tabloda listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar* (pnömoni*, sepsisemi*)

(Kist ve polipler dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: İkincil kötü huylu tümörler *

Seyrek: Tümör lizis sendromu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Pansitopeni/miyelosupresyon *, nötropeni, trombositopeni, anemi, lenfopeni.

Yaygın olmayan: Hemolitik anemi

Seyrek: Hipereozinofili

Çok seyrek: Amiloidoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: İmmünosupresyon

Seyrek: Graft-versus-host hastalığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın olmayan: Kaşeksi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: İnsomnia, anksiyete

Yaygın olmayan: Somnolans, parestezi, letarji, polinöropati, konfüzyon, ataksi.

Seyrek: Apopleksi, konuşma ve yutmada nörolojik hasarlar

Çok seyrek: Depresyon, epilepsi nöbeti.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit

Çok seyrek: Blefarit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi, kalp hırıltısı, hipotansiyon, burun kanaması, miyokard iskemisi

Seyrek: Kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, kalp dekompanseasyonu.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Purpura

Yaygın: Peteşi, kanamalar*

Yaygın olmayan: Flebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Anormal solunum sesleri, anormal göğüs sesleri, öksürük

Yaygın: Nefes darlığı, çoğunlukla enfeksiyöz etiyolojiye bağlı pulmoner interstisyel infiltratlar, mukozit.

Yaygın olmayan: Farenjit

Çok seyrek: Akciğer embolisi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, kabızlık, diyare

Yaygın: Gastrointestinal ağrı, şişkinlik

Seyrek: İleus

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Bilirubin ve transaminazlarda tersinir ve çoğunlukla hafif artışlar

Seyrek: Karaciğer yetmezliği

Çok seyrek: Kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, bölgesel ekzantem, diyaferez.

Yaygın: Prürit, cilt ağrısı, eritem, ürtiker

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu/Lyell sendromu

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji, artrit, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ateş, yorgunluk, üşüme, asteni

Yaygın: Ödem, kırıklık, ağrı

*aşağıdaki açıklayıcı bölüme bakınız.

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar genellikle şiddet olarak hafif ila orta derecedir. Bulantı, antiemetiklerle tedavi edilecek kadar önemli değildir. Deri ve subkutan doku ile ilgili advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif veya orta derecedir ve genellikle 30 günlük bir siklus aralığında çözülmekte olup geçicidir.

Kan sayımı

Aktif bir tüylü hücreli lösemisi olan hastalarda çoğunlukla düşük kan sayımı, özellikle de düşük nötrofil sayımı gösterdiği için, vakaların %90'ından fazlası geçici şiddetli nötropenilere sahiptir ($< 1,0 \times 10^9/L$). Hematopetik büyüme faktörlerinin kullanımı, nötrofil sayımının iyileşmesini arttırmaz veya ateş insidansını düşürmez.. Tüm hastaların yaklaşık %20 ila %30'unda şiddetli trombositopeniler ($< 50 \times 10^9/L$) gözlenmektedir. Aylarca süren lenfositopeni ve artmış enfeksiyon riski ile birlikte immünosupresyon beklenmektedir. Sitotoksik T-lenfositleri ve doğal öldürücü hücrelerin geri kazanılması 3 ila 12 ay içinde gerçekleşmektedir. T-yardımcı hücreleri ve B-lenfositlerinin tam geri kazanımı 2 yıl kadar

sürebilir. Kladrinin, CD4+ ve CD8+ T-lenfositlerinin şiddetli ve uzamış azalmasını uyarır. Bu immünoşpresyonun muhtemel uzun dönemli sonuçları ile ilgili deneyim mevcut değildir.

Enfeksiyonlar

Şiddetli uzun dönemli, ancak geç enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili olmayan lenfositopeniler seyrek bildirilmiştir. Bazı durumlarda fatal sonuçları olan çok yaygın şiddetli komplikasyonlar, fırsatçı enfeksiyonlardır (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeriya, kandida, herpes virüsleri, sitomegalovirüs ve atipik mikobakteri). Her bir siklusta 0,7 mg/kg vücut ağırlığı dozunda kladrinin ile tedavi edilen hastaların %40'ı enfeksiyon geçirmiştir. Bunlar, her bir siklusta azaltılmış 0,5 mg/kg vücut ağırlığı doz alan tüm hastaların %27'sinde ortaya çıkan enfeksiyonlardan ortalama olarak daha şiddetlidir. Tüylü hücreli lösemili hastaların %43'ü standart doz rejiminde enfeksiyöz komplikasyonlar deneyimlemiştir. Bu enfeksiyonların üçte biri şiddetli olarak değerlendirilmiştir (sepsisemi, pnömoni gibi). Akut otoimmün hemolitik anemili en az 10 vaka bildirilmiştir. Tüm hastalar, kortikosteroidlerle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Nadir görülen ciddi advers reaksiyonlar

İleus, şiddetli karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, kalp dekompanasyonu, apopleksi, konuşma ve yutmada nörolojik hasarlar, akut böbrek yetmezliği ile birlikte tümör lizis sendromu, transfüzyon ile ilişkili graft versus host hastalığı, Stevens Johnson sendromu / Lyell sendromu (toksik epidermal nekroz), hemolitik anemi, hipereozinofili (eritemli cilt döküntüsü, prurit ve yüzde ödem ile birlikte) gibi ciddi advers reaksiyonlar nadirdir.

Fatal sonuçlar

Müstahzar ile ilişkili ölümlerin çoğunluğu enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyledir. Kladrinin kemoterapisi ile ilişkili olarak bildirilen ve ölümcül sonuç veren ileri nadir vakalar; ikincil kötü huylu tümör, serebro veya kardiyovasküler enfarktüs, ışınlanmamış kanın çoklu transfüzyonlarının neden olduğu graft versus host hastalığı, hiperürisemi ile birlikte tümör lizis sendromu, metabolik asidoz ve akut renal yetmezliktir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sıklıkla gözlenen doz aşımı semptomları; bulantı, kusma, diyare, şiddetli kemik iliği depresyonu (anemi, trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz dahil), akut böbrek yetmezliği, geri dönüşümsüz nörolojik toksisite (paraparezi, kuadriparezi), Guillain-Barre sendromu ve

Brown-Sequard sendromudur. Tüylü hücreli lösemi için önerilen dozdan ≥ 4 kat daha yüksek dozla tedavi edilen hastalarda, akut, geri dönüşümsüz nöro- ve nefro-toksisite tanımlanmıştır.

Spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Kladribin için belirtilen doz aşımı tedavisi; tedavinin hemen kesilmesi, dikkatli gözlemlene ve uygun destekleyici tedbirlerin (kan transfüzyonları, diyaliz, hemofiltrasyon, anti-enfeksiyöz tedavi vs.) başlatılmasıdır. Aşırı dozda kladribin alan hastalar, en az dört hafta boyunca hematolojik olarak izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pürin analogları

ATC kodu: L01BB04

Kladribin, antimetabolit gibi davranan bir pürin nükleozid analogudur. Hidrojenin pozisyon 2'de klor için tek substitüsyonu, kladribini doğal benzeri 2'-deoksiadenozinden ayırmakta ve molekülü adenozin deaminaz ile deaminasyona karşı dirençli hale getirmektedir.

Etki mekanizması:

Kladribin, parenteral uygulama sonrasında hızla hücrelere alınan bir ön ilaçtır ve deoksisitidin kinaz (dCK) ile intraselüler olarak aktif nükleotid olan 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfata (CdATP) fosforile olur. Ağırlıklı olarak yüksek dCK aktivitesi olan ve düşük deoksinükleotidaz aktivitesi olan hücrelerde, özellikle lenfositlerde ve diğer hematopoietik hücrelerde aktif CdATP birikimi gözlenir. Kladribinin sitotoksitesi doza bağlıdır. Hematolojik olmayan dokular etkilenmiyor görünmektedir. Bu da kladribinin düşük non-hematopoietik toksisite insidansını açıklamaktadır.

Diğer nükleozidlerden farklı olarak, dinlenme hücrelerinde olduğu kadar hızla çoğalan hücrelerde de toksiktir. Solid tümörlerin hücre hatlarında kladribinin sitotoksik etkisi gözlenmemektedir. Kladribinin etki mekanizması, CdATP'nin DNA dizilerine kaynaşmasına dayandırılmaktadır; bölünen hücrelerde yeni DNA sentezi bloke edilir ve DNA onarım mekanizması inhibe edilir. Bu da, dinlenme hücrelerinde bile DNA dizi kırıklarının birikimi ve NAD (nikotinamid adenin dinükleotid) ve ATP konsantrasyonunda düşüşler ile sonuçlanır. Ayrıca; CdATP, ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere dönüşümünden sorumlu enzim olan ribonükleotid redüktazı inhibe eder. Enerjinin tükenmesi ve apoptoz nedeniyle hücre ölümleri gerçekleşir.

Klinik etkililik

Subkutan olarak kladribinin kullanıldığı klinik çalışmada tüylü hücreli lösemili 63 hasta (33'ü yeni teşhis konulan hasta, 30'u nüks görülen veya hastalığı ilerleyen hasta) tedavi edildi. Uzun süreli remisyon ve dört yıllık takip süresi sonunda hastaların %73'ünün tam remisyonunda kalması ile tüm yanıt oranı %97'dir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Kladribin, parenteral uygulama sonrasında tam biyoyararlanım gösterir; zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan ortalama alan (EAA), sürekli veya kesikli 2 saatlik intravenöz infüzyon sonrasında ve subkutan enjeksiyon sonrasında karşılaştırılabilir.

Dağılım:

0,14 mg/kg kladribin dozunda subkutan bolus enjeksiyon sonrasında, yalnızca ortalama 20 dakika sonra C_{maks} : 91 ng/mL değerine ulaşılır. 0,10 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunun kullanıldığı bir başka çalışmada, sürekli intravenöz infüzyon sonrasında maksimum plazma konsantrasyonu C_{maks} 5,1 ng/mL olmuştur (t_{maks} : 12 saat). Subkutan bolus enjeksiyon sonrasında bu değer 51 ng/mL'dir (t_{maks} : 25 dakika).

Kladribinin intraselüler konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunu 128 ila 375 kat aşmaktadır.

Kladribinin ortalama dağılım hacmi 9,2 L/kg'dır. Kladribinin plazma proteinlerine bağlanması, geniş bir bireyler arası dağılım (%5-50) ile ortalama %25'tir.

Biyotransformasyon:

Bir ön ilaç olan kladribin, intraselüler olarak ağırlıklı şekilde deoksisitidin kinaz aracılığı ile, daha sonra nükleozid monofosfat kinaz aracılığıyla difosfata ve nükleozid difosfat kinaz aracılığıyla aktif metaboliti olan 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfata (CdATP) fosforile olan 2-klorodeoksiadenozin-5'-monofosfata metabolize olur.

Eliminasyon:

İnsanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar, kladribinin plazma konsantrasyon eğrisinin, 35 dakika ve 6,7 saatlik ortalama α ve β yarı ömürler ile 2 veya 3 kompartımanlı modele uymaktadır. Subkutan enjeksiyon sonrasında kladribin serum konsantrasyonunun bi-eksponansiyal düşüşü, sırasıyla yaklaşık 2 saat ve 11 saatlik başlangıç ve terminal yarı ömürler ile 2 saatlik intravenöz infüzyon sonrasındaki eliminasyon parametreleri ile karşılaştırılabilir. Kladribin nükleotidlerinin *in vivo* olarak intraselüler tutulma süresi, plazmadaki tutulma süresine kıyasla net bir şekilde uzamıştır. Lösemik hücrelerde başlangıçta 15 saatlik ve daha sonra 30 saatten daha uzun olan yarı ömürler $t_{1/2}$ ölçülmüştür.

Kladribin esas olarak böbrekler aracılığı ile atılır. Metabolize olmamış kladribinin böbrekler yoluyla atılımı 24 saat içinde gerçekleşir ve 2 saatlik intravenöz infüzyon ve subkutan uygulama sonrasında sırasıyla dozun %15 ve %18'ine karşılık gelir. Geri kalan miktarın durumu bilinmemektedir. Ortalama plazma klerensi 0,10 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunda, intravenöz infüzyon sonrasında 794 mL/dakika ve subkutan bolus enjeksiyon sonrasında 814 mL/dakika'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kladribin ile yapılmış çalışma mevcut değildir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Klinik deneyim sınırlıdır ve bu hastalarda kladribinin

güvenliliği iyi belirlenmemiştir. Kladribin, orta ila şiddetli derecede böbrek yetmezliği veya orta ila şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kladribin kullanımı araştırılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarla deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalarda, bireysel değerlendirme ve kan sayımlarının, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının dikkatli izlenmesi ile tedavi edilmelidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kladribin, intraperitoneal yolla farelere 150 mg/kg bir LD₅₀ ile orta derecede akut olarak toksiktir.

Sinomolgus maymunlarında 7 ila 14 günlük sürekli intravenöz infüzyon çalışmalarında hedef organlar; immün sistem ($\geq 0,3$ mg/kg/gün), kemik iliği, cilt, mukoz membranlar, sinir sistemi ve testisler ($\geq 0,6$ mg/kg/gün) ve böbreklerdir (≥ 1 mg/kg/gün). Ölümcül olmadığı sürece, bu etkilerin çoğunun veya tamamının belirtileri, maruziyetin ortadan kaldırılması üzerine yavaşça eski haline dönebilmektedir.

Kladribin farelerde teratojeniktir (gebeliğin 6-15 günlerinde verilen 1,5-3,0 mg/kg/gün dozlarında). Sternal osifikasyon üzerine etkileri 1,5 ve 3,0 mg/kg/gün dozlarında görülmüştür. 3,0 mg/kg/gün dozunda, rezorpsiyonlarda artış, canlı yavru büyüklüklerinde azalma, düşük fetal ağırlıklar ve kafa, gövde ve apendajlardaki fetal malformasyonlar artış gözlenmiştir. Tavşanlarda kladribin 3,0 mg/kg/gün dozlarında teratojeniktir (gebeliğin 7-19 günlerinde verilen). Bu dozda, ortalama fetal ağırlıkta önemli bir düşüş yanı sıra şiddetli kol anormallikleri görülmüştür. 1,0 mg/kg/gün dozunda osifikasyonda düşüş gözlenmiştir.

Karsinojenisite/Mutajenisite

Kladribinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek üzere hayvanlarda uzun dönemli çalışmalar yürütülmemiştir. Mevcut verilere dayanarak, kladribinin insanlarda karsinojenik riskine dair değerlendirme yapılamamaktadır.

Kladribin kültürlenmiş memeli hücrelerine karşı mutajenik olan sitotoksik bir tıbbi üründür. Kladribin, DNA dizileri ile birleşerek DNA sentezini ve onarımını inhibe eder. Kladribine maruziyet, çeşitli normal ve lösemik hücrelerde ve 5 nM ila 20 µM konsantrasyonlarındaki hücre hatlarında DNA fragmantasyonunu ve hücre ölümünü uyarır.

Fertilite

Kladribinin fertilite üzerine etkileri hayvanlar üzerinde çalışılmamıştır. Ancak sinomolgus maymunları ile yürütülen bir toksisite çalışması, testiküler hücreler de dahil hızla üreyen hücrelerin olgunlaşmasını baskıladığını göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerine etkisi bilinmemektedir. Kladribin gibi, DNA, RNA ve protein sentezini engelleyen antineoplastik ajanların insan gametogenezi üzerinde advers etkiye sahip olmaları beklenebilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

OCLADRA diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

Mikrobiyolojik açıdan, ürünün açılması mikrobiyolojik kontaminasyon riskini engellemediği sürece, ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasındaki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I cam flakon, kauçuk tıpa (bromobütül) ve flip-off alüminyum kapak.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Antineoplastik tıbbi ürünlerin uygun kullanımı ve imhası için prosedürler kullanılmalıdır. Sitotoksik tıbbi ürünler dikkatle ele alınmalıdır. Hamile kadınlarla temasından kaçınılmalıdır. OCLADRA'nın kullanılması ve uygulanmasında tek kullanımlık eldiven ve koruyucu giysi kullanımı önerilir. Eğer OCLADRA cilt veya mukoz membranlar ile temas ederse, o alan hemen bol miktarda su ile yıkanmalıdır.

Parenteral ürünler kullanım öncesinde, partikül içerip içermediği veya renk değişikliği bakımından görsel olarak incelenmelidir.

Flakonlar tek kullanımlıktır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Enjeksiyon için talimatlar

Enjeksiyon için nelere ihtiyaç vardır?

Kendinize subkutan enjeksiyon yapmak için şunlara ihtiyacınız vardır:

- Bir flakon OCLADRA (veya 5 mL'den fazla enjekte etmeniz gerekiyorsa iki flakon)

Flakon zarar görmüş ya da çözelti berrak değil veya partikül içeriyor ise ürünü kullanmayınız.

- Bir adet steril şırınga (örn; 10 mL şırınga)

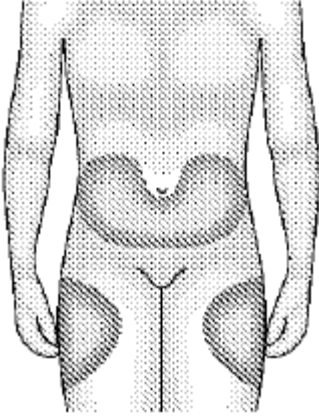
- Bir adet steril enjektör iğnesi (örn; 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾")
- Alkollü mendil
- Kullanılan şırınganın imhası için bir adet delinmeye dayanıklı kap.

Enjeksiyonu nasıl hazırlanır?

OCLADRA enjekte edilmeden önce şunlar yapılmalıdır:

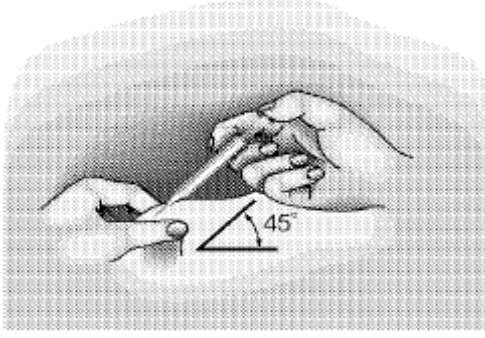
1. OCLADRA flakonundaki koruyucu kapağı çıkarınız. Kauçuk tıpayı çıkarmayınız. Alkollü bir mendil ile flakonun üstündeki kauçuk kısmı temizleyiniz. Ucuna dokunmadan şırıngayı ambalajından çıkarınız. Enjektör iğnesini ambalajdan çıkarınız ve şırınganın ucuna sıkıca takınız. İğneye dokunmadan iğne kapağını çıkarınız.
2. İğneyi flakonun kauçuk kapağının içine doğru itiniz. Şırınga ve flakonu aşağı doğru ters çeviriniz. İğnenin ucunun çözeltinin içinde olduğundan emin olunuz.
3. Doğru hacimde OCLADRA'yı, şırınganın pistonu yardımı ile çekiniz. (Doktorunuz kaç mL OCLADRA enjekte etmeniz gerektiğini size söyleyecektir.)
4. İğneyi flakondan çıkarınız.
5. Şırıngada hava kalmadığından emin olunuz: iğneyi yukarı doğru tutup havayı dışarı itiniz.
6. Doğru hacmi alıp almadığınızı kontrol ediniz.
7. Hemen enjekte ediniz.

Enjeksiyonu nereye yapılmalıdır?



OCLADRA'yı enjekte etmeniz gereken en uygun yer şekilde gösterilmiştir: uylukların üst kısmı ve göbeğin etrafındaki alan hariç olmak üzere karın. Eğer enjeksiyonu yapan bir başkası ise, üst kollarınızın dış yüzeyini ve kalçanızı da kullanabilir.

Enjeksiyon nasıl yapılmalıdır?



1. Alkollü mendil ile cildinizi dezenfekte ediniz, alanın kuruması için bekleyiniz ve cildinizi baş ve işaret parmağınızla ezmeden sıkıştırınız.
2. İğneyi, şekilde görüldüğü gibi, yaklaşık 45°'lik bir açı ile tam olarak cilde yerleştiriniz
3. Şırınganın pistonunu hafifçe çekerek, bir kan damarını delmediğinizi kontrol ediniz. Şırıngada kan görürseniz, iğneyi çekip, başka bir yerden yeniden uygulayınız.
4. Sıvıyı yaklaşık bir dakika içinde, cildi sürekli sıkılı tutarak yavaş ve dengeli bir şekilde enjekte ediniz.
5. Sıvıyı enjekte ettikten sonra iğneyi çekiniz.
6. Kullanılan şırıngayı delmeye dayanıklı kaba koyunuz. Her bir enjeksiyonda yeni bir şırınga ve iğne kullanınız. Flakonlar tek kullanımlıktır. Kullanımdan sonra kalan miktarı, uygun imha için doktorunuza veya eczacınıza veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Anıttepe Mah. Turgut Reis Cad. No: 21
Tandoğan / Çankaya – Ankara
Tel: 0312 230 29 29
Faks: 0312 230 68 00
e-mail: biemilac@biemilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/638

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28 / 08 / 2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ