Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Leustatin 10 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Cladribin

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Leustatin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Leustatin beachten?
3. Wie ist Leustatin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Leustatin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Bitte beachten Sie, dass Leustatin nur von Ärzten (siehe Abschnitt 2. "Was sollten Sie vor der Anwendung von Leustatin beachten?") angewendet werden darf.

Weiterführende Informationen für die Fachkreise enthält die Fachinformation.

1. Was ist Leustatin und wofür wird es angewendet?

Leustatin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als *zytotoxische oder antineoplastische Arzneimittel* bezeichnet werden. Diese werden dazu verwendet, Krebszellen abzutöten.

Leustatin wird für die Behandlung von Erwachsenen mit einer bestimmten Krebsform des Blutes (Haarzell-Leukämie) angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Leustatin beachten?

Leustatin darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Cladribin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Leustatin ist ein potentes, antineoplastisches Arzneimittel mit möglicherweise schweren, schädigenden Nebenwirkungen. Es darf nur von einem Facharzt, der Erfahrung mit Tumortherapien hat, angewendet werden.

Schwere Infektionen (z. B. Atemwegsinfektionen, Lungenentzündung und Infektionen der Haut durch Viren) auch mit Todesfolge (z. B. durch „Blutvergiftung“) wurden berichtet (siehe auch Abschnitt 4. „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“).

Wenn Sie zum Zeitpunkt der geplanten Leustatin-Behandlung eine aktive Infektion haben, sollte diese vor der Behandlung mit Leustatin behandelt werden. Wenn bei Ihnen ein positiver Coombs-Test (Test auf Antikörper gegen Fremdeiweiße im Blut) vorliegt, sollte Ihr Blut sorgfältig daraufhin untersucht werden, ob eine Auflösung der roten Blutkörperchen möglich ist.

Wenn Sie vor Behandlung eine hohe Anzahl weißer Blutkörperchen haben, sollten eine Behandlung mit der Substanz Allopurinol und eine angemessene Flüssigkeitszufuhr erwogen werden. Eine möglicherweise durch die Chemotherapie auftretende schwere Nebenwirkung - Stoffwechselveränderungen nach einem Zerfall der Tumorzellen (Tumorlyse-Syndrom) - wird damit gemildert.

Zur Erkennung möglicher Infektionen ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich. Im Falle einer Herpesvirus-Infektion sollten Sie umgehend mit Aciclovir behandelt werden.

Um zu entscheiden, ob Sie mit Leustatin behandelt werden können, auch wenn Sie schon fortgeschrittenen Alters sind, sollte Ihr Gesundheitszustand besonders gründlich untersucht werden. Insbesondere Ihr Blutbild und Ihre Leber- und Nierenfunktion sollten überwacht werden.

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie während oder nach der Behandlung Folgendes bei sich feststellen:

- verschwommenes Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppeltsehen
- Sprechschwierigkeiten
- Schwäche in einem Arm oder Bein, Veränderungen in Ihrer Gangart oder Gleichgewichtsprobleme
- dauerhaftes Taubheitsgefühl, verminderte Sinneempfindung oder Verlust der Sinneempfindung
- Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit.

Dies können Symptome einer **schweren und potenziell tödlichen Hirnerkrankung** sein, die als progressive multifokale Leukoenzephalopathie (**PML**) bezeichnet wird.

Wenn Sie diese Symptome bereits vor der Behandlung mit Leustatin hatten, **teilen Sie Ihrem Arzt** jegliche Veränderungen bei Ihren Symptomen mit.

Unterdrückung der Knochenmarkfunktion:

Bei Anwendung von Leustatin müssen Sie mit einer Unterdrückung der Knochenmarkfunktion mit Verminderung bestimmter Zelltypen der weißen Blutkörperchen (Neutropenie), der roten Blutkörperchen (Anämie) und einer Verminderung der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) rechnen. Diese ist normalerweise rückbildungsfähig und scheint dosisabhängig zu sein. In klinischen Studien nahmen während der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn der Haarzell-Leukämie Blutplättchen, spezielle weiße Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten) und die Konzentration des roten Blutfarbstoffes (Hb) ab. Eine Normalisierung erfolgte nach 15 Tagen, 5 Wochen bzw. 8 Wochen. Die Unterdrückung der Knochenmarkfunktion durch Leustatin trat besonders im ersten Monat nach Behandlung auf (siehe auch Abschnitt 4. „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“). Daher wird eine sorgfältige Überwachung Ihres Blutbildes besonders während der ersten 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn empfohlen.

Wenn bei Ihnen bereits vor Behandlungsbeginn eine schwere Unterdrückung der Knochenmarkfunktion vorliegt, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, da eine weitere Unterdrückung der Knochenmarkfunktion durch Leustatin nicht ausgeschlossen werden kann.

Aufgrund der ausgedehnten Unterdrückung des Abwehrsystems, die mit dem Einsatz von zytotoxischen Arzneimitteln wie Leustatin verbunden ist, stellt das Auftreten weiterer bösartiger Tumoren ein mögliches Risiko dar. Ursächlicher Blutkrebs ist ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten dieser Tumoren.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit Haarzell-Leukämie, die mit Leustatin behandelt werden, Prostatakrebs häufiger auftritt als bei Patienten mit Haarzell-Leukämie, die nicht mit Leustatin behandelt werden.

Deshalb sollten Sie nach einer Behandlung mit Leustatin im Hinblick auf das Auftreten von Prostatakrebs sorgfältig überwacht werden.

Nervenschädigung (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“):

Bei Patienten, die mit Leustatin in einer vier- bis neunfach höheren Dosierung als für die Haarzell-Leukämie empfohlen, behandelt wurden, wurde über schwerwiegende Schädigungen der Gliedmaßen-Nerven berichtet, die sich als Kribbeln, Pelzigsein, Ameisenlaufen oder Taubheitsgefühl äußern können bis hin zu bleibenden unvollständigen Lähmungen der Gliedmaßen. Untersuchungen ergaben

Hinweise auf eine Entmarkung der Nerven (Demyelinisierung). Das Auftreten schwerwiegender Nervenschädigungen scheint dosisabhängig zu sein, jedoch wurde auch bei der empfohlenen Dosierung selten darüber berichtet. Bei Auftreten von Nervenschädigungen sollte die Therapie verschoben oder beendet werden.

Auswirkungen hoher Leustatin-Dosen (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“):

Patienten, die auf eine Knochenmarkstransplantation vorbereitet wurden und die Leustatin in mehrfach höherer Dosis als für die Therapie der Haarzell-Leukämie empfohlen erhielten, dazu das Arzneimittel Cyclophosphamid und eine Ganzkörperbestrahlung, zeigten Symptome schwerer, bleibender Nervenschädigungen, plötzliches Nierenversagen, eine schwere Unterdrückung der Knochenmarkfunktion oder Magen-Darm-Beschwerden.

Fieber/Infektion:

In klinischen Studien kam es nach Leustatin-Therapie vor allem im ersten Monat nach Therapiebeginn bei 72 % der Patienten zu Fieberreaktionen. In den meisten Fällen ließ sich kein Erreger nachweisen.

Besonders wenn bei Ihnen eine Verminderung bestimmter Typen der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) vorliegt, sollten Sie vor allem während des ersten Therapiemonats engmaschig überwacht werden. Bei Fieber sollten gegebenenfalls Antibiotika eingesetzt und der bei Fieber auftretende erhöhte Flüssigkeitsverlust durch entsprechende Flüssigkeitsgaben ausgeglichen werden. Die Fieberursache sollte durch angemessene diagnostische Tests von Ihrem Arzt ermittelt werden. Wenn Sie bereits vor Anwendung von Leustatin an einer bestehenden Infektion leiden, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Folgende Umstände wurden mit einem erhöhten Infektionsrisiko in Verbindung gebracht: eine vorherige Chemotherapie, eine Infektion vor der Behandlung mit Leustatin sowie das Vorliegen bestimmter Leukämiearten (chronisch lymphatische Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom).

Tumorlyse-Syndrom (Stoffwechselveränderungen, die nach einem Zerfall von Tumorzellen durch Chemotherapie auftreten):

Es wurde selten über Fälle von Tumorlyse-Syndrom bei Patienten mit Tumoren des blutbildenden Systems, die große Tumoren hatten und mit dem Wirkstoff von Leustatin (Cladribin) behandelt wurden, berichtet.

Auswirkungen auf die Leber- und Nierenfunktion:

Bei einigen Patienten, die Leustatin in hohen Dosen erhielten, entwickelte sich ein plötzliches Nierenversagen. Da für die Dosierung bei Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion keine ausreichenden Daten vorliegen, sollte der Einsatz von Leustatin bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Eine Überwachung der Nieren- und Leberfunktion wird insbesondere bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Leber- und Niereninsuffizienz) empfohlen. Bei Anzeichen, die auf eine Nierenschädigung hindeuten (nephrotoxische Symptome), sollte die Therapie verschoben oder beendet werden (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Laboruntersuchungen:

Um Ihre Knochenmarkfunktion zu überprüfen, sollte bei Ihnen während und nach der Behandlung regelmäßig das Blutbild untersucht werden.

Krebserzeugende oder das Erbgut verändernde Eigenschaften:

Aufgrund nachgewiesener Genveränderungen durch Cladribin können krebserzeugende Eigenschaften von Leustatin nicht ausgeschlossen werden. In Tierversuchen verursachte Cladribin Veränderungen an den Chromosomen.

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit:

Männer, die mit Leustatin behandelt werden, sollen während der Behandlung und bis 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zeugen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Anwendung von Leustatin zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bei gleichzeitiger oder nach vorausgehender Anwendung von Arzneimitteln, die eine Unterdrückung der Knochenmarkfunktion hervorrufen können, ist Vorsicht angezeigt. Ebenso, wenn diese oder Arzneimittel, die das Abwehrsystem unterdrücken, im Anschluss an eine Leustatin-Therapie angewendet werden sollen (siehe Abschnitt „*Unterdrückung der Knochenmarkfunktion*“ unter „*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*“ bzw. Abschnitt 4. „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“).

Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos bei einem unterdrückten Abwehrsystem, wie es bei der Behandlung mit Chemotherapie-Arzneimitteln wie Leustatin der Fall ist, sollten Sie keinen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten.

Aufgrund der ähnlichen Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die Wirkstoffe wie Fludarabin oder 2'-Deoxycoformycin enthalten, kann eine sogenannte Kreuzresistenz auftreten. Von der gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Cladribin wird abgeraten.

Mit Substanzen wie solchen gegen Viruserkrankungen (z. B. Didanosin, Tenofovir, Adefovir), die in den Körperzellen einem ähnlichen Stoffwechsel wie Cladribin unterliegen, sind Wechselwirkungen zu erwarten. Eine gemeinsame Anwendung mit Cladribin wird deshalb nicht empfohlen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verhütung bei Männern und Frauen

Leustatin kann das Erbgut schädigen. Männer, die mit Leustatin behandelt werden, sollen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zeugen.

Frauen im gebärfähigem Alter müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Leustatin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen ein negativer Einfluss auf die Spermienbildung nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Männer die Familienplanung und auch die Möglichkeit einer Spermienkonservierung mit Ihrem Arzt besprechen.

Schwangerschaft

Frauen sollen nicht schwanger werden, wenn sie mit Leustatin behandelt werden.

Leustatin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, weil Cladribin in Tierversuchen zu Fehlbildungen geführt hat. Tritt während der Behandlung mit Leustatin eine Schwangerschaft ein, soll eine Schwangerschaftsberatung in Anspruch genommen werden.

Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund Ihres gesundheitlichen Zustandes müssen Sie während einer Behandlung mit Leustatin bei Tätigkeiten, die ein normales Wohlbefinden erfordern, Vorsicht walten lassen.

Leustatin enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 38,2 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,91 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Leustatin anzuwenden?

Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich über die Anwendung informieren möchten.

Die Behandlung der Haarzell-Leukämie mit Leustatin besteht aus einem einzigen Behandlungszyklus; ein Behandlungszyklus besteht aus 7 aufeinander folgenden Behandlungstagen. Die Anwendungsdauer beträgt 1x 7 Tage. Dabei wird die für jeden Patienten individuell berechnete tägliche Leustatin-Dosis nach Verdünnung mit Kochsalzlösung (Natriumchlorid-Lösung) als intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden angewendet.

Die täglich gegebene Dosis wird wie folgt berechnet:
Gewicht des Patienten in kg x 0,09 mg (3,6 mg/m²)

Von dieser Dosierungsempfehlung sollte nicht abgewichen werden. Falls Sie auf den Behandlungszyklus nicht ansprechen, ist ein Nutzen zusätzlicher Behandlungszyklen unwahrscheinlich.

Art der Anwendung

Das Leustatin-Konzentrat muss vor der Anwendung verdünnt werden. Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 5. „Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung“.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels für medizinisches Personal

Leustatin soll nur von einem in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arzt angewendet werden, da es möglicherweise schwere schädigende Nebenwirkungen haben kann.

Die folgenden Angaben sind für den behandelnden Arzt bestimmt:

Inkompatibilitäten:

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

Extravasation:

Im Falle einer versehentlichen Anwendung außerhalb einer Vene (Extravasation) sollte die Infusion unverzüglich beendet und eine andere Vene zur Anwendung gewählt werden. Andere empfohlene lokale Maßnahmen sind das Hochlagern des Arms und Anwendung einer Eispackung, um eine Schwellung zu vermindern.

Überdosierung:

Symptome

Zeichen und Symptome einer Überdosierung können sein: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schwere Knochenmarkunterdrückung einschließlich Blutarmut, starke Verminderung der Blutplättchen, starke Verminderung der weißen Blutkörperchen oder hochgradige Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose), plötzliche Einschränkung der Nierenfunktion, nicht zurück gehende Nervenschädigungen wie unvollständige Lähmung von Gliedmaßen (Paraparese/Quadriparese), eine plötzlich auftretende Entzündung der aus dem Rückenmark hervorgehenden Nervenwurzeln (Guillain-Barré-Syndrom) oder halbseitige Schädigung des Rückenmarks (Brown-Séquard-Syndrom). Akut auftretende, nicht zurückgehende Nerven- und Nierenschädigung wurde bei Patienten beschrieben, die

mit Dosen behandelt wurden, die viermal so hoch als die empfohlene Dosierung für Haarzell-Leukämie oder noch höher waren.

Behandlung

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Prüfungen mit Patienten mit Haarzell-Leukämie sowie nach Markteinführung traten folgende Nebenwirkungen auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber, Erschöpfung, Übelkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Reaktionen am Verabreichungsort einschließlich Katheter-bedingte Beschwerden (Zellgewebsentzündung, Erythem, Hämorrhagie oder Schmerz) sowie Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung, Schwellung, Schmerz)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- septischer Schock
- neuartige, bösartige Tumore (sekundäre Malignome, primäre, hämatologische Malignome). Aufgrund der andauernden Unterdrückung des Abwehrsystems durch Arzneimittel besteht das Risiko, dass sich neuartige bösartige Tumoren entwickeln. Ursächliche Krebsarten des Blutes sind ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung solcher Tumoren.
- Blutarmut durch Auflösung der roten Blutkörperchen (hämolytische, einschließlich autoimmun-hämolytische Anämie), mit Fieber einhergehende, verminderte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (febrile Neutropenie), Blutarmut (Anämie)
- Überempfindlichkeit
- Verwirrtheit (einschließlich Desorientiertheit), Schlaflosigkeit, Angstgefühl
- Benommenheit
- Bindehautentzündung
- Herzrasen (Tachykardie), verminderte Durchblutung im Herzmuskel (Myokardischämie)
- Eindringen von Körperflüssigkeiten oder Zellen in die Zwischenräume der Lunge (interstitielle Lungeninfiltrate einschließlich Lungeninfiltration, interstitieller Lungenerkrankung, Lungenentzündung sowie Lungenfibrose). In den meisten Fällen wurde hierbei eine Infektion als Ursache ermittelt. Husten, Gefühl der Atemnot (Dyspnoe einschließlich Belastungsdyspnoe und Keuchen), ungewöhnliche Atemgeräusche, Rasselgeräusche aus der Lunge.
- Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Blähungen
- Nesselsucht, vermehrte Schweißabsonderung (Hyperhidrose), Hautblutungen (Ekchymose), punktförmige Haut- und Schleimhautblutungen (Petechien), Juckreiz
- Schmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
- Nierenversagen einschließlich plötzlichem Nierenversagen oder Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- schnelle Ermüdung, Unwohlsein, Schüttelfrost, Ödeme z. B. an den Gelenken (periphere Ödeme), Muskelschwäche, verminderter Appetit
- Erguss

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektionen mit untypischen Erregern (opportunistische Infektionen) noch während der Behandlung
- Knochenmarkunterdrückung mit andauernder Verminderung der Blutzellen (Panzytopenie), aplastische Anämie, erhöhte Anzahl der sogenannten *eosinophilen* weißen Blutkörperchen

(Hypereosinophilie), gestörte Bildung der roten und zum Teil auch der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen (myelodysplastisches Syndrom)

- Tumorlyse-Syndrom
- herabgesetztes Bewusstsein, Nervenschädigungen (periphere sensorische Neuropathie, motorische Neuropathie, Polyneuropathie, Paraparese), die sich durch Missempfindungen wie Kribbeln, Pelzigsein, Ameisenlaufen, Schwäche bzw. Ausfallerscheinungen der Gliedmaßen oder unvollständige Lähmung der Gliedmaßen äußern kann. Schwere Nervenschädigungen wurden jedoch nach einer Behandlung mit dem Leustatin-Standard-Dosierungsschema nur selten berichtet.
- Erhöhungen der Bilirubinwerte und Transaminasen (bestimmte Leberenzyme)
- Stevens-Johnson-Syndrom

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Herzfunktionsstörungen (Herzinsuffizienz), Herzrhythmusstörungen

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML, eine schwere und potenziell tödliche Hirnerkrankung)

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

- Herpes-Infektionen (Herpesretinitis, Herpes zoster), auch noch mehrere Monate bis Jahre nach einer Therapie mit Leustatin

Innerhalb des ersten Monats nach Behandlungsbeginn kam es bei 70 % der Patienten zu einer starken Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutropenie) und Fieber, bei 31 % der Patienten zu Infektionen. Die meisten Nebenwirkungen, die nicht die Blutzellen betrafen, verliefen vom Schweregrad her mild bis moderat.

Die meisten Übelkeitsepisoden verliefen mild und ohne Erbrechen und erforderten keine medikamentöse Behandlung. Bei Patienten, die Mittel gegen Übelkeit anforderten, war die Übelkeit meist leicht zu beherrschen.

Hautausschlag verlief meist mild.

Auf die folgenden Nebenwirkungen sei besonders hingewiesen:

Unterdrückung der Knochenmarkfunktion (siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

In klinischen Studien wurde eine starke Verminderung bestimmter Typen der weißen Blutkörperchen (Neutropenie, < 500 Zellen/Mikroliter) bei 69 % der Patienten im ersten Monat nach Behandlungsbeginn beobachtet. 25 % der Patienten wiesen dabei bereits vor der Behandlung eine Neutropenie auf.

Eine schwere Blutarmut (Hb < 8,5 g/dl) wurde bei 41 % der Patienten (vor Behandlungsbeginn 12 %) und eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytenzahl < 20.000/Mikroliter) bei 15 % (vor Behandlungsbeginn 5 %) beobachtet. 43 % der Patienten erhielten im ersten Behandlungsmonat Transfusionen mit roten Blutkörperchen und 13 % mit Blutplättchen.

Die Behandlung mit Leustatin geht mit einer verlängerten Unterdrückung (Suppression) bestimmter Arten der weißen Blutkörperchen (CD4- und CD8-Lymphozyten) einher. Insbesondere die CD4-Suppression kann länger als 1 Jahr nach Behandlung anhalten. Die klinische Bedeutung der andauernden CD4-Suppression ist unklar.

Auch eine länger anhaltende Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie) wurde beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Panzytopenie durch die der Krankheit zugrunde liegende veränderte Knochenmarksaktivität bei der Bildung der Blutzellen (Knochenmarksfibrose) bedingt ist oder durch die Leustatin-Infusion.

Fieber/Infektion (s. auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

In klinischen Studien war Fieber eine häufig beobachtete Reaktion während des ersten Behandlungsmonats. 12 % der Patienten hatten in dieser Zeit hohes Fieber mit Temperaturen ≥ 40 °C.

Bei 31 % der Fieberpatienten lagen nachweislich Infektionen vor (bei 13,7 % der Patienten bakterielle, bei 6,5 % virale und bei 6,5 % Pilzinfektionen); 70 % dieser Patienten wurden mit Antibiotika behandelt.

Während des ersten Monats wurden schwere einschließlich tödlicher Infektionen (z. B. Sepsis, Pneumonie) bei 7 % der Patienten beobachtet. Während des zweiten Monats betrug die Gesamtinfektionsrate 8 %. Diese Infektionen waren schwach bis mäßig, und es wurden keine Infektionen, die die inneren Organe betrafen, beobachtet. Nach dem dritten Monat traten Infektionen seltener oder gleich häufig wie vor der Behandlung mit Leustatin auf.

In den klinischen Studien zur Behandlung der Haarzell-Leukämie traten 6 Todesfälle nach Behandlungsende auf. Ein Patient verstarb aufgrund einer Infektion, zwei wegen einer bestehenden Herzerkrankung, zwei wegen fortbestehender Haarzell-Leukämie mit infektionsbedingten Komplikationen und ein Patient wegen fortschreitender Erkrankung nach einer Behandlung mit einem anderen Chemotherapeutikum.

Kinder und Jugendliche:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht nachgewiesen. In einer Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-21 Jahren mit Leukämie wurde Leustatin durch kontinuierliche, intravenöse Infusion in einer Dosierung von 3-10,7 mg/m²/Tag für 5 Tage angewendet (das Einhalb- bis Zweifache der empfohlenen Dosis für Haarzell-Leukämie). Es trat dabei eine schwere Unterdrückung der Knochenmarkfunktion mit ausgeprägter Erniedrigung der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen auf. Bei der höchsten Dosis entwickelten 3 von 7 Patienten eine bleibende Unterdrückung der Knochenmarkfunktion und tödlich verlaufende Infektionen mit Bakterien oder Pilzen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Leustatin aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen

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

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

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

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Gebrauchsfertige Leustatin-Infusionslösung:

Maximal 8 Stunden im Kühlschrank bei 2°C - 8°C aufbewahren.

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

Zubereitung der gebrauchsfertigen Leustatin-Infusionslösung:

Das Leustatin-Konzentrat sollte bei jeder Zubereitung, bevor es dem Infusionsbeutel hinzugeführt wird, durch einen sterilen, hydrophilen 0,22 µm-Einwegspritzenfilter filtriert werden. Zur Sicherstellung steriler Bedingungen muss die gebrauchsfertige Infusionslösung täglich neu zubereitet werden.

Die berechnete Leustatin-Dosis zur intravenösen Anwendung (siehe auch unter Abschnitt 3. „*Wie ist Leustatin anzuwenden?*“) wird durch den sterilen Filter einem Infusionsbeutel hinzugeführt, der 100 bis 500 ml 0,9%ige, sterile Natriumchlorid-Lösung enthält. Die Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung wird wegen des gesteigerten Abbaus von Leustatin nicht empfohlen.

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

Leustatin sollte nicht mit anderen Arzneimitteln intravenös angewendet oder mit Zusatzstoffen vermischt werden. (siehe auch unter „*Inkompatibilitäten*“ unter Abschnitt 3 „*Wie ist Leustatin anzuwenden?*“).

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

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Leustatin enthält

Der Wirkstoff ist: Cladribin.

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Leustatin aussieht und Inhalt der Packung

Leustatin, Injektionslösung ist eine klare farblose Lösung.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

7 Durchstechflaschen mit je 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

JANSSEN-CILAG GmbH

Johnson & Johnson Platz 1

41470 Neuss

Tel.: 02137 / 955-955

www.janssen.com/germany

Hersteller

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse

Belgien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2020.