

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LITAK 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 2 mg kladribin (-2-CdA).

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg kladribin/5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hårcellsleukemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med LITAK ska initieras av behörig läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Den rekommenderade

doseringen vid hårcellsleukemi är en engångskur av LITAK administrerad som subkutan bolusinjektion med en daglig dos av 0,14 mg/kg kroppsvikt under 5 på varandra följande dagar.

Avvikelse från den ovan angivna doseringen rekommenderas inte.

Äldre

Erfarenhet från patienter över 65 år är begränsad. Äldre patienter bör behandlas utifrån individuella bedömningar, och med noggrann övervakning av blodvärden samt njur- och leverfunktion. Riskerna måste bedömas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det föreligger inga data från användning av LITAK till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. LITAK är kontraindicerat för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pughvärde ≥ 6) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

LITAK är kontraindicerat för barn som är yngre än 18 år (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

LITAK levereras som bruksfärdig injektionsvätska, lösning. Den rekommenderade dosen dras upp direkt i spruta och injiceras som subkutan bolusinjektion utan utspädning. LITAK ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning. LITAK ska uppnå rumstemperatur innan det administreras.

Självadministrering av patienten

LITAK kan självadministreras av patienten. Patienterna ska instrueras och tränas på lämpligt sätt. Detaljerade instruktioner finns i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning.

Patienter yngre än 18 år.

Måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 50 ml/min) eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pughvärde $>$ 6) (se även avsnitt 4.4).

Samtidig användning av andra myelosuppressiva läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Kladribin är en antineoplastisk och immunosuppressiv substans som kan ge upphov till påtagligt toxiska effekter såsom myelo- och immunosuppression, långvarig lymfocytopeni och opportunistiska infektioner. Patienter som behandlas med kladribin ska noggrant kontrolleras med avseende på symptom på hematologisk och icke-hematologisk toxicitet.

Särskild försiktighet tillråds, och för- och nackdelar måste noga vägas mot varandra, om administrering av LITAK övervägs för patienter med ökad infektionsrisk, manifest benmärgshämning eller -infiltration, tidigare myelosuppressiv behandling, eller för patienter med misstänkt eller manifest njur- eller leverinsufficiens. Patienter med aktiv infektion ska behandlas för underliggande tillstånd före behandling med kladribin. Antiinfektiv profylax rekommenderas inte generellt, men kan vara fördelaktig för patienter som är immunokomprometterade före behandlingen med kladribin, liksom för patienter med en dokumenterad agranulocytos.

I händelse av svår toxicitet ska läkaren överväga att senarelägga eller avbryta behandlingen tills allvarliga komplikationer inte längre föreligger. I händelse av infektioner ska behandling med antibiotika sättas in efter behov.

Det rekommenderas att patienter som får kladribin ges strålbehandlade cellulära blodkomponenter/produkter för att förhindra transfusionsrelaterade transplantat-mot-värdreaktioner (Ta-GVHD).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av PML, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats med kladribin. PML har rapporterats från 6 månader till flera år efter behandling med kladribin. Ett samband med långvarig lymfopeni har rapporterats i flera av dessa fall. Läkare bör överväga PML i differentialdiagnosen för patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom.

I den föreslagna utvärderingen för PML ingår neurologikonsultation, magnetisk resonanstomografi av hjärnan samt analys av cerebrospinalvätskan för JC-virus (JCV), DNA genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med provtagning för JCV. Ett negativt JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas. Patienter med misstänkt PML ska inte få ytterligare behandling med kladribin.

Sekundär malignitet

Liksom för andra nukleosidanaloger är behandling med kladribin associerad med myelosuppression och avsevärd och långvarig immunosuppression. Behandling med dessa substanser är associerad med förekomst av sekundär malignitet. Sekundär malignitet kan förväntas hos patienter med hårcellsleukemi. Frekvensen varierar i hög grad – från 2% till 21%. Den största risken föreligger 2 år efter det att diagnosen ställts, med ett medianvärde på mellan 40 och 66 månader. Den kumulativa frekvensen för sekundär malignitet är 5%, 10-12% och 13-14% vid 5, 10 respektive 15 år efter det att diagnosen hårcellsleukemi ställts. Efter behandling med kladribin ligger incidensen för sekundär malignitet på 0% till 9,5%, efter en medelobservationsperiod på 2,8 till 8,5 år. Frekvensen för sekundär malignitet efter behandling med LITAK var 3,4% för samtliga 232 patienter med hårcellsleukemi som behandlades under en 10-årsperiod. Den högsta incidensen för sekundär malignitet med LITAK var 6,5% efter en medeluppföljning på 8,4 år. Patienter som behandlats med kladribin ska därför observeras regelbundet.

Hematologisk toxicitet

Myelosuppression är mest märkbar under den första månaden efter behandling, och transfusion med röda blodkroppar eller trombocyter kan vara nödvändig. Patienter med tecken på benmärgssuppression ska behandlas med försiktighet, eftersom ytterligare suppression av benmärgen kan förväntas. Terapeutiska för- och nackdelar måste noggrant utvärderas för patienter med aktiv eller misstänkt infektion. Risken för svår myelotoxicitet och långvarig immunosuppression är förhöjd hos patienter med sjukdomsrelaterad benmärgsinfiltration och hos patienter som tidigare erhållit myelosuppressiv behandling. I dylika fall krävs dosreduktion och regelbundna kontroller av patienten. Pancytopeni är normalt reversibel och graden av benmärgsaplasi är dosberoende. En ökad incidens av opportunistiska infektioner kan förväntas under behandlingen och upp till 6 månader efter behandling med kladribin. Noggranna och regelbundna kontroller av blodvärden i perifert blod är nödvändiga under behandling och upp till 2 - 4 månader efter behandling med kladribin, för att upptäcka eventuella biverkningar och komplikationer (anemi, neutropeni, trombocytopeni, infektioner, hemolys eller blödningar) samt för att övervaka den hematologiska återhämtningen. Feber av okänd orsak uppträder ofta hos patienter som behandlas för hårcellsleukemi. Den förekommer framför allt under de fyra första behandlingsveckorna. Orsaken till feberepisoder ska utredas med lämpliga laboratorie- och röntgenundersökningar. Mindre än en tredjedel av fallen har samband med en dokumenterad infektion. I händelse av feber som har samband med infektioner eller agranulocytos är antibiotikabehandling indicerad.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det föreligger inga data från användning av LITAK hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Den kliniska erfarenheten är mycket begränsad, och säkerheten vid användning av LITAK till sådana patienter är inte fastställd (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Försiktighet är nödvändig vid behandling av patienter med känd eller misstänkt nedsatt njur- eller leverfunktion. För alla patienter som behandlas med LITAK rekommenderas regelbunden bedömning av njur- och leverfunktion utifrån den kliniska bilden.

Äldre

Äldre patienter ska behandlas genom individuell bedömning och noggranna kontroller av blodvärden och av njur- och leverfunktion. Riskerna måste bedömas från fall till fall (se avsnitt 4.2).

Förebyggande av tumörllyssyndrom

För att reglera serumhalten av urinsyra samt för adekvat eller ökad hydrering hos patienter med stor tumörbörda, ska profylaktisk allopurinolbehandling sättas in 24 timmar innan kemoterapien inleds. En daglig oral dos på 100 mg allopurinol rekommenderas under en period om 2 veckor. Om urinsyra ackumuleras så att värdena överstiger det normala intervallet, kan dosen allopurinol ökas till 300 mg/dag.

Fertilitet

Män som behandlas med kladribin ska rekommenderas att inte avla något barn upp till 6 månader efter behandlingen, samt att söka råd om infrysning av sperma före behandlingen, på grund av risken för sterilitet efter behandling med kladribin (se avsnitt 4.6 och 5.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av eventuell ökning av hematologisk toxicitet och benmärgssuppression får kladribin inte användas samtidigt med andra myelosuppressiva medel. Någon påverkan av kladribin på aktiviteten hos andra antineoplastiska medel har inte observerats *in vitro* (t.ex. doxorubicin, vinkristin, cytarabin eller cyklofosfamid) eller *in vivo*. I en *in vitro*-studie påvisades emellertid korsresistans mellan kladribin och klormetin. *In vivo*-korsreaktion utan förlust av aktivitet har beskrivits för cytarabin.

På grund av likartad intracellulär metabolism kan korsresistans med andra nukleosidanaloger, såsom fludarabin eller 2'-deoxykoformycin, förekomma. Samtidig tillförsel av kladribin och nukleosidanaloger kan därför inte rekommenderas.

Kortikosteroider har visats öka risken för svåra infektioner vid användning i kombination med kladribin och ska därför inte ges samtidigt med kladribin.

Eftersom interaktioner kan förväntas med adenosinupptagshämmare och läkemedel som är föremål för intracellulär fosforylering, såsom antivirala medel, rekommenderas inte samtidig användning med kladribin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kladribin framkallar svåra medfödda missbildningar vid tillförsel under graviditet. Djurstudier och *in vitro*-studier på humana cellinjer har visat på teratogena och mutagena egenskaper hos kladribin. Kladribin är kontraindicerat vid graviditet.

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i 6 månader efter den sista dosen av kladribin. Om en graviditet inträffar under behandling med kladribin ska kvinnan informeras om de tänkbara riskerna för fostret.

Amning

Det är inte känt om kladribin utsöndras i modersmjölken. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet är amning kontraindicerat under behandling med kladribin och i 6 månader efter den sista dosen av kladribin.

Fertilitet

Kladribins inverkan på fertiliteten har inte studerats på djur. En toxicitetsstudie med cynomolgus-apor har emellertid visat att kladribin hämmar mognaden av celler med snabb delningsakt inklusive testikelceller. Effekten på human fertilitet är inte känd. Antineoplastiska substanser såsom kladribin, vilka interfererar med DNA-, RNA- och proteinsyntes, kan förväntas ha negativ effekt på human gametogenes (se avsnitt 5.3).

Män som behandlas med kladribin ska rekommenderas att inte avla barn upp till 6 månader efter avslutad behandling, samt söka rådgivning om kryokonservering av sperma före behandlingen, på grund av risken för sterilitet vid behandling med kladribin (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

LITAK har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om vissa biverkningar med möjlig inverkan på prestationsförmågan uppkommer (t.ex. yrsel som är mycket vanligt, eller dåsighet som kan förekomma på grund av anemi, vilket är mycket vanligt) ska patienterna uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mycket vanliga biverkningar som observerats vid de tre mest relevanta kliniska prövningarna med kladribin (279 patienter som behandlats på olika indikationer och 62 patienter med hårcellsleukemi (HCL)) är myelosuppression, särskilt svår neutropeni (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), svår trombocytopeni (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) och svår anemi (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), liksom svår immunosuppression/lymfopeni (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infektioner (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) och feber (upp till 64%).

Odlingsnegativ feber efter behandling med kladribin uppträder hos 10-40 % av patienter med hårcellsleukemi, men ses sällan hos patienter med andra neoplastiska störningar. Hudutslag (2-31%) beskrivs framför allt hos patienter med andra samtidigt administrerade läkemedel som är kända för att orsaka utslag (antibiotika och/eller allopurinol). Gastrointestinala biverkningar såsom illamående (5-28%), kräkningar (1-13%) och diarré (3-12%), liksom trötthet (2-48%), huvudvärk (1-23%) och försämrad aptit (1-22%), har rapporterats under pågående behandling med kladribin. Kladribin framkallar sannolikt inte alopeci. Lindrig och övergående alopeci under några få dagar observerades hos 4/523 patienter under behandling, men kunde inte med säkerhet associeras med kladribin.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats listas i tabellen nedan efter frekvenskategori och organsystem. Frekvensen definieras på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Allvarlighetsgrader framgår av texten efter tabellen.

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: infektioner * (t. ex. pneumoni *, septikemi *)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga: sekundära maligniteter * Sällsynta: tumörlyssyndrom *
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: pancytopeni/myelosuppression *, neutropeni, trombocytopeni, anemi, lymfopeni Mindre vanliga: hemolytisk anemi * Sällsynta: hypereosinofili Mycket sällsynta: amyloidos
Immunsystemet	Mycket vanliga: immunosuppression * Sällsynta: transplantat-mot-värdreaktion *
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga: försämrad aptit Mindre vanliga: kakexi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: huvudvärk, yrsel Vanliga: sömnsvårigheter, ångest Mindre vanliga: somnolens, parestesi, letargi, polyneuropati, förvirring, ataxi Sällsynta: apoplexi, neurologiska tal- och sväljstörningar Mycket sällsynta: depression, epileptiska anfall
Ögon	Mindre vanliga: konjunktivit Mycket sällsynta: blefarit
Hjärtat	Vanliga: takykardi, blåsljud, hypotension, näsblod, myokard- ischemi * Sällsynta: hjärtsvikt, förmaksflimmer, hjärtinkompensation
Blodkäril	Mycket vanliga: purpura Vanliga: petekier, blödningar * Mindre vanliga: flebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga: onormala andningsljud, onormala bröstljud, hosta Vanliga: andfåddhet, interstitiella lunginfiltrat oftast beroende på infektiös etiologi, mukosit Mindre vanliga: faryngit Mycket sällsynta: lungemboli
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: illamående, kräkningar, förstoppning, diarré Vanliga: gastrointestinala smärtor, flatulens Sällsynta: ileus
Lever och gallvägar	Vanliga: reversibel, oftast lindrig ökning av bilirubin och transaminaser Sällsynta: leversvikt Mycket sällsynta: kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: utslag, lokalt exantem, diafores Vanliga: klåda, hudsmärtor, erytem, urticaria Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom/Lyells syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: myalgi, artralgi, artrit, skelettsmärter
Njurar och urinvägar	Sällsynta: njursvikt
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga: reaktioner vid injektionsstället, feber, trötthet, frossbrytningar, asteni Vanliga: ödem, sjukdomskänsla, smärta

* se beskrivningen nedan.

Beskrivning av valda biverkningar

Icke-hematologiska biverkningar

De icke-hematologiska biverkningarna är i regel lindriga till måttliga. Behandling av illamående med antiemetika är oftast inte nödvändig. Biverkningar relaterade till hud och subkutan vävnad är normalt lindriga till medelsvåra och övergående, och försvinner vanligen inom 30 dagar.

Blodvärden

Eftersom patienter med aktiv hårcellsleukemi oftast har låga blodvärden, särskilt neutrofilantal, har mer än 90% av dessa patienter övergående svår neutropeni ($< 1,0 \times 10^9/l$). Användning av hematopoietiska tillväxtfaktorer förbättrar varken neutrofilantalet eller minskar förekomsten av feber. Svår trombocytopeni ($< 50 \times 10^9/l$) observeras hos cirka 20% till 30% av alla patienter. Lymfocytopeni som varar i flera månader och immunosuppression med ökad risk för infektioner kan förväntas. Återbildning av cytotoxiska T-lymfocyter och naturliga mördarceller sker mellan 3 och 12 månader efter behandling. En fullständig normalisering av antalet T-hjälpareller och B-lymfocyter kan dröja i upp till 2 år.

Kladribin framkallar en påtaglig och långvarig minskning av antalet T-lymfocyter av typ CD4+ och CD8+. För närvarande saknas erfarenhet av eventuella långtidseffekter av denna immunosuppression.

Infektioner

I sällsynta fall har rapporterats om svåra långvariga lymfocytopenier, som emellertid inte kan kopplas till sena infektiösa komplikationer. Mycket vanliga svåra komplikationer, ibland med dödlig utgång, är opportunistiska infektioner (med t. ex. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, candida, herpesvirus, cytomegalovirus och atypiska mykobakterier). Fyrtio procent av de patienter som behandlades med LITAK i en dos på 0,7 mg/kg kroppsvikt per behandlingscykel drabbades av infektioner. Dessa var i genomsnitt allvarligare än de infektioner som uppträdde hos 27% av alla patienter som fick en minskad dos på 0,5 mg/kg kroppsvikt per behandlingscykel. Fyrtiotre procent av patienterna med hårcellsleukemi fick komplikationer i form av infektioner av en standarddos. En tredjedel av dessa infektioner måste betraktas som allvarliga (t. ex. septikemi, pneumoni). Minst 10 fall av akut autoimmun hemolytisk anemi har rapporterats. Alla patienter behandlades framgångsrikt med kortikosteroider.

Sällsynta allvarliga biverkningar

Allvarliga biverkningar såsom ileus, svår leversvikt, njursvikt, hjärtsvikt, förmaksflimmer, hjärtinkompensation, apoplexi, neurologiska tal- och sväljstörningar, tumörlyssyndrom med akut njursvikt, transfusionsrelaterad transplantat-mot-värdreaktion, Stevens-Johnsons syndrom/Lyells syndrom (toxisk epidermal nekrolis), hemolytisk anemi, hypereosinofili (med huderytem, pruritus och facialt ödem) är sällsynta.

Dödsfall

De flesta dödsfall som relaterats till LITAK var en följd av infektiösa komplikationer. Vid ytterligare sällsynta fall med dödlig utgång, som rapporterats i samband med LITAK-kemoterapi, förelåg sekundär malignitet, cerebroinfarkt, kardiovaskulär infarkt, transplantat-mot-värdreaktion förorsakad av upprepade transfusioner med ej strålbehandlat blod, tumörlyssyndrom med hyperurikemi, metabolisk acidosis och akut njursvikt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ofta observerade symptom efter en överdos är illamående, kräkningar, diarré, svår benmärgssuppression (med anemi, trombocytopeni, leukopeni och agranulocytos), akut njurinsufficiens samt irreversibel neurotoxicitet (parapares/quadrupares), Guillain-Barrés syndrom och Brown-Séquards syndrom. Akut, irreversibel neuro- och nefrotoxicitet har beskrivits för enstaka patienter som behandlats med en dos som var ≥ 4 gånger högre än den som rekommenderas för behandling av hårcellsleukemi.

Ingen specifik antidot finns. Vid överdosering ska behandling med kladribin omedelbart avbrytas. Patienten ska observeras noggrant och adekvata stödåtgärder (blodtransfusion, dialys, hemofiltrering, infektionsbehandling etc.) sättas in. Hematologisk uppföljning i minst fyra veckor bör utföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Purinanaloger

ATC-kod: L01BB04

Kladribin är en purinnukleosidanalogue som verkar som antimetabolit. Substitution av en väteatom med en kloratom i ställning 2 i molekylen skiljer kladribin från dess naturliga motsvarighet 2'-deoxyadenosin och gör molekylen resistent mot deaminering av adenosindeaminas.

Verkningsmekanism

Kladribin är en prodrug, som snabbt tas upp i celler efter parenteral tillförsel, och fosforeras intracellulärt till den aktiva nukleotiden 2-klorodeoxyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) av deoxycytidinkinas (dCK). En ackumulering av aktiv CdATP observeras framför allt i celler med hög dCK-aktivitet och låg deoxynukleotidasaktivitet, speciellt i lymfocyter och andra hematopoietiska celler. Kladribins cytotoxicitet är dosberoende. Icke-hematologisk vävnad tycks inte påverkas, vilket förklarar den låga förekomsten av icke-hematopoietisk toxicitet med kladribin.

Till skillnad från andra nukleosidanalogue är kladribin toxiskt för både snabbt prolifererande och vilande celler. Ingen cytotoxisk effekt av kladribin kunde observeras i cellinjer från solida tumörer. Verkningsmekanismen för kladribin tillskrivs inkorporeringen av CdATP i DNA-strängar: syntesen av ny DNA i celler under delning är blockerad, och reparationsmekanismen för DNA är inhiberad. Detta resulterar i en ackumulering av DNA-strängsbrott och en minskning av NAD(nikotinamidnukleotid)-koncentrationen och ATP-koncentrationen, även i vilande celler. Dessutom inhiberar CdATP enzymet ribonukleotidreduktas, vilket ansvarar för omvandlingen av ribonukleotider till deoxyribonukleotider. Celldöd orsakas av energibrist och apoptos.

Klinisk effekt

I den kliniska prövning som använde LITAK subkutant behandlades 63 patienter med hårcellsleukemi (33 nydiagnostiserade patienter och 30 patienter med återfall eller progressiv sjukdom). Den totala responsfrekvensen var 97 % med långvarig remission, där 73 % var patienterna kvar i komplett remission vid uppföljning efter fyra år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kladribin uppvisar fullständig biotillgänglighet efter parenteral administrering. Medelytan under plasmakoncentrations-tid-kurvan (AUC) är jämförbar efter kontinuerlig och intermittent två timmar lång intravenös infusion och efter subkutan injektion.

Distribution

Efter subkutan bolusinjektion av en kladribindos på 0,14 mg/kg nås C_{max} på 91 ng/ml efter i genomsnitt endast 20 minuter. I en annan studie, där man använde en dos på 0,10 mg/kg kroppsvikt/dag, blev C_{max} efter kontinuerlig intravenös infusion 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 timmar), jämfört med 51 ng/ml efter subkutan bolusinjektion (t_{max} : 25 minuter).

Den intracellulära koncentrationen av kladribin är 128 till 375 gånger högre än dess plasmakoncentration.

Medeldistributionsvolymen för kladribin är 9,2 l/kg. Plasmaproteinbindningen av kladribin uppgår till i genomsnitt 25% med en stor interindividuell variation (5–50%).

Metabolism

Kladribin, som är en prodrug, metaboliseras intracellulärt, huvudsakligen av deoxycytidinkinas till 2-klorodeoxyadenosin-5'-monofosfat, som i sin tur fosforileras till difosfatet av nukleosidmonofosfatkinas och till den aktiva metaboliten 2-klorodeoxyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) av nukleosiddifosfatkinas.

Eliminering

Farmakokinetiska studier på människa visade att plasmakoncentrationskurvan för kladribin följer en 2- eller 3-kompartimentmodell med α - och β -halveringstider på i genomsnitt 35 minuter respektive 6,7 timmar. Den biexponentiella minskningen av serumkoncentrationen av kladribin efter subkutan bolusinjektion är jämförbar med elimineringsparametrarna efter tvåtimmarsinfusion (iv) med en initial och terminal halveringstid på cirka 2 respektive 11 timmar. Den intracellulära retentionstiden för kladribinnukleotider *in vivo* är klart förlängd jämförd med retentionstiden i plasma: halveringstider $t_{1/2}$ på initialt 15 timmar och därefter mer än 30 timmar kunde uppmätas i leukemiceller.

Kladribin elimineras huvudsakligen via njurarna. Den renala utsöndringen av icke-metaboliserat kladribin inträffar inom 24 timmar och motsvarar 15 och 18% av dosen efter tvåtimmarsinfusion (iv) respektive subkutan tillförsel. Vad som händer med resten av dosen är okänt. Genomsnittlig plasmaclearance uppgår till 794 ml/min efter intravenös infusion och till 814 ml/min efter subkutan bolusinjektion med en dos på 0,10 mg/kg kroppsvikt/dag.

Speciella populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns inga tillgängliga studier av kladribin hos patienter med njur- eller leversvikt (se även avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Den kliniska erfarenheten är mycket begränsad, och säkerheten vid användning av LITAK till dessa patienter är inte fastställd. LITAK är kontraindicerat för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Användning av LITAK till barn har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Äldre

Erfarenhet från patienter över 65 år är begränsad. Äldre patienter bör behandlas utifrån individuella bedömningar, och med noggrann övervakning av blodvärden och av njur- och leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kladribin är måttligt akut toxiskt i mus, med ett LD_{50} -värde på 150 mg/kg efter intraperitoneal tillförsel.

I studier med kontinuerlig intravenös infusion under 7–14 dagar till cynomolgusapor var målorganen immunsystemet ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), benmärg, hud, slemhinnor, nervsystem, testiklar ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) och njurar (≥ 1 mg/kg/dag). I de fall utgången inte var dödlig, tycktes de flesta eller samtliga dessa effekter vara långsamt reversibla då exponeringen upphörde.

Kladribin är teratogent i mus (vid doser på 1,5–3,0 mg/kg/dag givna dag 6–15 under dräktigheten). Effekter på den sternala benbildningen kunde konstateras vid 1,5 och 3,0 mg/kg/dag. En ökad frekvens resorptioner, färre levande avkommor/kull, reducerade fostervikter och en ökad frekvens missbildningar av huvud, bål och efterbörd kunde konstateras vid 3,0 mg/kg/dag. Hos kaniner är kladribin teratogent vid doser på 3,0 mg/kg/dag (givna dag 7–19 under dräktigheten). Vid denna dos konstaterades svåra avvikelser på extremiteter liksom en betydande minskning av medelfostervikten. Reducerad benbildning observerades vid dosen 1,0 mg/kg/dag.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

Långtidsstudier på djur för utvärdering av den karcinogena potentialen hos kladribin har inte genomförts. Baserat på tillgängliga data kan den karcinogena potentialen av kladribin i människa ej bedömas.

Kladribin är ett cytotoxiskt läkemedel, som är mutagent för odlade mammalieceller. Kladribin inkorporeras i DNA-strängar och hämmar DNA-syntes och -reparation. Exponering för kladribin inducerar DNA-fragmentering och celledöd i olika normala celler och leukemiska celler och cellinjer vid koncentrationer mellan 5 nM och 20 µM.

Fertilitet

Kladribins inverkan på fertiliteten har inte studerats i djur. En toxicitetsstudie med cynomolgusapor har emellertid visat att kladribin hämmar mognaden av celler med en snabb delningstakt inklusive testikelceller. Effekten på humanfertilitet är inte känd. Antineoplastiska substanser som kladribin, vilka interfererar med DNA-, RNA- och proteinsyntes, kan förväntas ha negativ effekt på human gametogenes (se avsnitt 4.4 och 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

LITAK får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

LITAK ska användas omedelbart efter öppnande, såvida inte öppning skett på sådant sätt att mikrobiologisk kontaminering kan uteslutas. Om LITAK inte används omedelbart efter öppnande, är det användaren som ansvarar för användningstiden och förvaringsbetingelserna.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8°C).

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml glasflaska av typ I med gummipropp (bromobutyl) och aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 5 flaskor innehållande 5 ml lösning. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rutiner för korrekt hantering och kassering av antineoplastiska läkemedel ska beaktas. Cytotoxiska läkemedel ska hanteras med försiktighet. Gravida kvinnor ska undvika kontakt med läkemedlet.

Användning av engångshandskar och skyddskläder rekommenderas vid hantering och administrering av LITAK. Om LITAK kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska det kontaminerade området omedelbart sköljas med mycket stora mängder vatten.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning.

Flaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 14/04/2004
Datum för förnyat godkännande: 27/03/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska underrätta Europeiska kommissionen om marknadsföringsplanerna för detta läkemedel som godkänts genom detta beslut.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej tillämpligt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING (FÖRPACKNING FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LITAK 2 mg/ml, injektionsvätska, lösning kladribin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 2 mg kladribin
10 mg/5 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering), saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektion

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt. Särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering (se bipacksedeln)

Endast för engångsbruk

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/275/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING (FÖRPACKNING FÖR 5 INJEKTIONSFLASKOR)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

LITAK 2 mg/ml, injektionsvätska, lösning
kladribin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 2 mg kladribin
10 mg/5 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering), saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektion

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 injektionsflaskor innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt. Särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering (se bipacksedeln)

Endast för engångsbruk

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/275/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

LITAK 2 mg/ml, injektionsvätska, lösning
kladribin

Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

Cytotoxiskt

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

LITAK 2 mg/ml injektionsvätska, lösning kladribin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LITAK är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder LITAK
3. Hur du använder LITAK
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LITAK ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Litak är och vad det används för

LITAK innehåller den aktiva substansen kladribin. Kladribin är ett cytostatiskt medel. Det påverkar tillväxten av en cancerform i de vita blodkropparna, som har en roll vid hårcellsleukemi. LITAK används för att behandla denna sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Litak

Använd inte LITAK

- om du är allergisk för kladribin eller mot något av de övriga innehållsämnen i LITAK (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller ammar
- om du är yngre än 18 år
- om du har medelsvårt till svårt nedsatt njur- eller leverfunktion
- om du använder andra mediciner som påverkar blodkroppsproduktionen i benmärgen (myelosuppression).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Litak.

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du någon gång under eller efter behandlingen: upplever dimsyn, synförlust eller dubbelseende, talsvårigheter, svaghet i en arm eller ett ben, förändring i sättet att gå eller problem med balansen, ihållande domningar, nedsatt känsel eller förlorad känsel, minnesförlust eller förvirring. Alla dessa symtom kan tyda på en **allvarlig och potentiellt dödlig hjärnsjukdom** som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Om du hade dessa symtom före behandlingen med kladribin, **tala om för läkare** om dessa symtom förändras på något sätt.

Tala om för din läkare om du har eller har haft:

- lever- eller njurproblem
- **infektioner**
 - om du har en infektion kommer den att behandlas innan du börjar använda LITAK.
 - om du upplever några tecken på infektion (exempelvis influensaliknande symptom eller feber) under eller efter behandlingen med LITAK, ska du tala med din läkare omedelbart.
- feber

Innan och under behandling med LITAK kommer du att få lämna blodprover regelbundet, så att man kan kontrollera att du säkert kan fortsätta med behandlingen. Det kan hända att du får blodtransfusioner för att öka antalet blodkroppar. Dessutom kommer man att kontrollera att lever och njurar fungerar som de ska.

Om du vill skaffa barn ska du tala med din läkare innan behandlingen med LITAK påbörjas. Du ska inte avla ett barn under behandling och inom sex månader efter behandling med LITAK. Tala med din läkare om möjligheten att spara djupfryst sperma (kryokonservering).

Andra läkemedel och LITAK

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder något läkemedel som innehåller:

- kortikosteroider, som ofta används för att behandla inflammation
- antivirala medel, som används för att behandla virusinfektioner

Du får inte använda LITAK tillsammans med andra läkemedel som påverkar produktionen av blodkroppar i benmärgen (myelosuppression).

Graviditet och amning

Du får inte använda LITAK om du är gravid. Du måste använda lämpliga preventivmedel under hela behandlingen och i minst sex månader efter den sista dosen av LITAK. Om du blir gravid under behandlingen, måste du tala om det för din läkare omedelbart.

Du får inte amma medan du behandlas med LITAK och i minst sex månader efter den sista dosen av LITAK.

Körförmåga och användning av maskiner

LITAK påverkar i hög grad din förmåga att köra motorfordon och använda maskiner. Om du känner dig dåsig, vilket kan inträffa beroende på att LITAK-behandling kan orsaka ett lågt antal röda blodkroppar, eller yr, ska du inte framföra fordon och inte använda maskiner.

3. Hur du använder LITAK

Använd alltid LITAK enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare kommer att beräkna dosen efter din kroppsvikt och förklara behandlingsschemat för dig i detalj. Rekommenderad daglig dos är 0,14 mg per kg kroppsvikt under fem på varandra följande dagar (engångskur).

LITAK måste injiceras under huden (subkutan injektion) vid ungefär samma tid varje dag. Om du ska injicera LITAK själv, måste du först få tillräcklig träning av din läkare eller sköterska. Detaljerade anvisningar för injektion finns i slutet av denna information.

Det kan också hända att du får ytterligare ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen allopurinol för att minska överskott av urinsyra.

Om du har använt för stor mängd av LITAK

Om du injicerar en felaktig dos, ska du kontakta din läkare omedelbart.

Om du har glömt att använda LITAK

Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du missar en injektion av en dos, tala omedelbart om det för din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan LITAK orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande symtom under eller efter behandling med LITAK:

- tecken på infektion (såsom influensaliknande symtom)
- feber

Det kan inte uteslutas att cancer uppträder på nytt. Detta innebär att risken för att du utvecklar cancer i framtiden är något högre än för friska personer. Denna något ökade risk kan bero på hårcellsleukemi eller på behandlingar som används för att behandla sjukdomen, däribland LITAK.

Följande biverkningar kan förekomma:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Infektioner.
- Feber.
- Lågt antal av vissa vita blodkroppar (neutrofiler och lymfocyter) och blodplättar i blodprover.
- Lågt antal röda blodkroppar, vilket kan leda till anemi, med symtom såsom trötthet och dåsighet.
- Nedsatt funktion hos kroppens immunsystem.
- Huvudvärk, yrsel.
- Onormala andningsljud, onormala bröstljud, hosta.
- Illamående, kräkningar, förstoppning och diarré.
- Hudutslag, svullnad, rodnad samt ömhet runt injektionsstället, svettning. Hudreaktionerna är vanligen lindriga till måttliga och försvinner normalt inom några få dagar.
- Trötthet, frossbrytningar, nedsatt aptit.
- Svaghet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Cancer uppträder på nytt.
- Lågt antal blodplättar, vilket kan orsaka onormal blödning (till exempel näs- eller hudblödningar).
- Sömlöshet, ångest.
- Ökad hjärtfrekvens, onormala bröstljud, lågt blodtryck, försämrad blodtillförsel till hjärtmuskeln.
- Andfåddhet, svullnad i lungvävnad till följd av infektion, mun- och tunginflammation.
- Buksmärta och mycket gaser i magen eller tarmarna, huvudsakligen lätta förhöjningar av levervärden (bilirubin, transaminaser) som återgår till normalvärden när behandlingen är slutförd.
- Klåda, kliande hudutslag (urticaria), hudrodnad och hudsmärta.
- Vävnadssvullnad (ödem), sjukdomskänsla, smärta (muskelsmärta, ledsmärta och smärta i benvävnad).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Anemi orsakad av att röda blodkroppar förstörs.
- Sömnighet, domningar och stickningar i huden, svaghet, inaktivitet, störningar i perifera nerver, förvirring, nedsatt förmåga att samordna rörelser.
- Ögoninflammation.
- Halsont.
- Inflammation i vener.
- Kraftig viktörlust.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Nedsatt leverfunktion.
- Nedsatt njurfunktion.
- Komplikationer orsakade av cancerbehandling till följd av nedbrytning av cancerceller.
- Avstöttningsreaktion mot blodtransfusioner.
- Ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofiler).
- Stroke.
- Störningar av tal och sväljning.
- Hjärtsvikt.
- Onormal hjärtrytm.
- Oförmåga hos hjärtat att upprätthålla tillräcklig blodcirkulation.
- Tilltäppning av tarmarna.
- Svår allergisk hudreaktion (Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Depression, epileptiska anfall.
- Svullna ögonlock.
- Blodpropp i lungan.
- Inflammation i gallblåsan.
- Nedsatt organfunktion till följd av höga halter av en speciell substans som produceras av kroppen (ett glykoprotein).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LITAK ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och ytterkartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter öppnandet, såvida inte öppnandet skett på sådant sätt att risken för mikrobiologisk kontamination kan uteslutas. Om produkten inte används omedelbart efter öppnandet, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

Använd inte LITAK om du märker att injektionsflaskan är skadad, eller att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kladribin. Varje ml lösning innehåller 2 mg kladribin. Varje injektionsflaska innehåller 10 mg kladribin i 5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering), saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LITAK finns i injektionsflaskor av glas innehållande 5 ml klar, färglös injektionsvätska, lösning. Förpackningsstorlekar om 1 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning.

Denna bipacksedel godkändes senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKTIONER FÖR INJEKTION

Detta avsnitt innehåller information om hur man injicerar LITAK. Det är viktigt att du inte försöker injicera själv om du inte har fått instruktioner av din läkare eller sköterska. Din läkare kommer att tala om för dig hur mycket LITAK du behöver och hur ofta, och när du måste injicera dig själv. LITAK ska injiceras i vävnaden alldeles under huden (subkutan injektion). Om du har några frågor om hur du ska ge injektionen, be din läkare eller sköterska om hjälp.

LITAK är cytotoxiskt och ska därför hanteras med försiktighet. När LITAK inte injiceras av patienten själv, rekommenderas användning av engångshandskar och skyddskläder vid hantering och administrering av LITAK. Om LITAK kommer i kontakt med hud eller ögon, skölj omedelbart det kontaminerade området med rikliga mängder vatten. Gravida kvinnor ska undvika kontakt med LITAK.

Vad behöver jag till injektionen?

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du:

- en injektionsflaska med LITAK (eller två injektionsflaskor, om du behöver injicera mer än 5 ml).

Använd inte injektionsflaskor som är skadade: Använd endast lösning som är klar och som inte innehåller partiklar.

- en steril spruta (exempelvis en 10 ml LUER-spruta),
- en steril injektionsnål (exempelvis 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4 tum),
- spritkompresser,
- en punkteringssäker behållare för säker kassering av den använda sprutan.

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan LITAK-injektion?

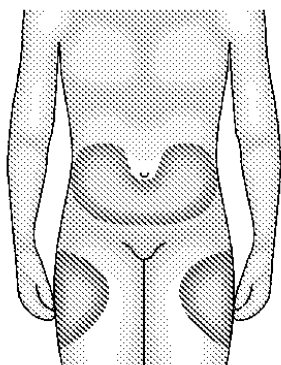
1. Låt LITAK värmas upp till rumstemperatur före injiceringen.
2. Tvätta händerna omsorgsfullt.
3. Sök upp en bekväm plats med god belysning och placera alla saker du behöver så att du kan nå dem.

Hur förbereder jag injektionen?

Innan du injicerar LITAK måste du göra följande:

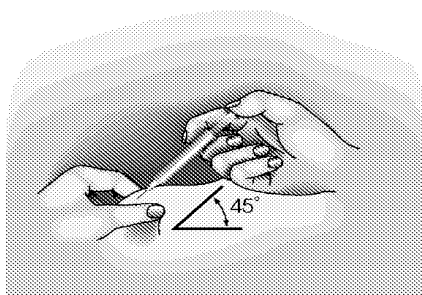
1. Ta av det röda skyddslocket från LITAK-injektionsflaskan. Ta inte bort injektionsflaskans gummipropp. Gör ren injektionsflaskans gummiöverdel med en spritkompress. Ta ut sprutan ur förpackningen utan att vidröra sprutspetsen. Ta ut injiceringsnålen ur förpackningen och fäst den ordentligt på sprutspetsen. Ta bort nålskyddet utan att vidröra nålen.
2. Tryck nålen genom gummiproppen på injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan och sprutan uppochned. Se till att nålspetsen befinner sig i lösningen.
3. Dra upp rätt volym LITAK i sprutan genom att dra tillbaka kolven (din läkare informerar dig om hur många ml LITAK du behöver injicera).
4. Dra ut nålen ur injektionsflaskan.
5. Kontrollera att det inte finns någon luft kvar i sprutan: Rikta spetsen uppåt och tryck ut luften.
6. Kontrollera att volymen är den rätta.
7. Injicera direkt.

Var ska jag ge mig en injektion?



De lämpligaste injektionsställena är följande: högt upp på låren, eller på buken, utom området kring naveln. Om någon annan ger dig injektionen, kan även utsidan av överarmarna eller skinkorna användas.

Hur ger jag injektionen?



1. Desinficera huden med en spritkompress och vänta tills huden torkat. Nyp sedan ihop huden mellan tummen och pekfingeret, utan att klämma.
2. Stick in nålen helt genom huden i cirka 45° vinkel, så som visas på bilden.

3. Dra lätt i kolven för att kontrollera att inget blodkärl har punkterats. Om du kan se blod i sprutan ska du ta ut sprutan och sätta in den på ett annat ställe.
4. Injicera vätskan långsamt och jämnt under ungefär en minut med huden hela tiden hopnypt.
5. Ta bort nålen efter injicering av vätskan.
6. Placera den använda sprutan i den punkteringssäkra behållaren. Använd en ny spruta och injiceringsnål för varje injektion. Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Återlämna eventuella läkemedelsrester till din läkare eller farmaceut för kassering på korrekt sätt.

Kassera använda sprutor

Placera begagnade sprutor i en punkteringssäker behållare utom syn- och räckhåll för barn.

Kassera den punkteringssäkra behållaren enligt instruktionerna från din läkare, sjuksköterska eller farmaceut.

Placera inte använda sprutor i det vanliga hushållsavfallet.