

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

LITAK 2 mg/ml инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от разтвора съдържа 2 mg кладрибин (cladribine) (2-CdA). Всеки флакон съдържа 10 mg кладрибин в 5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

LITAK е показан за лечение на косматоклетъчна левкемия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечение с LITAK трябва да бъде започнато от лекар с опит в областта на химиотерапията на раковите заболявания.

#### Дозировка

Препоръчителната дозировка за косматоклетъчна левкемия е единичен курс с LITAK, прилаган като подкожна болус инжекция в дневна доза от 0,14 mg/kg телесно тегло в 5 последователни дни.

Отклонения от горепосочената дозировка не са препоръчителни.

#### *Старческа възраст*

Опитът при пациенти на възраст над 65 години е ограничен. Пациенти в старческа възраст трябва да бъдат лекувани след индивидуална оценка и с внимателно мониториране на кръвната картина и на бъбречната и чернодробна функция. Рискът изисква самостоятелно оценяване на всеки случай (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

Няма данни за употребата на LITAK при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция. LITAK е противопоказан при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min.) или с умерено до тежко чернодробно увреждане (оценка по класификацията на Child-Pugh  $\geq 6$ ) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

LITAK е противопоказан за пациенти под 18-годишна възраст (вж. точка 4.3).

### Начин на приложение

LITAK се предлага като готов за употреба инжекционен разтвор. Препоръчителната доза се изтегля директно със спринцовка и се инжектира като подкожна болус инжекция, без да се разрежда. Преди употреба LITAK трябва да се изследва визуално за наличие на видими частици или промяна на цвета му. Преди употреба LITAK трябва да се затопли до стайна температура.

### *Самостоятелно приложение от пациента*

LITAK може да се прилага самостоятелно от пациента. Пациентите трябва да бъдат подходящо инструктирани и обучени. Подробни инструкции са дадени в листовката.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене.

Пациенти под 18-годишна възраст.

Умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min.) или умерено до тежко чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh  $\geq 6$ ) (вж. също точка 4.4).

Едновременно приложение на други миелосупресивни лекарствени продукти.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Кладрибин е антинеопластично и имуносупресивно вещество, което може да предизвика значителни токсични нежелани реакции като миело- и имуносупресия, продължителна лимфоцитопения, и опортюнистични инфекции. Пациентите, подложени на лечение с кладрибин трябва да бъдат редовно проследявани за признаци на хематологична и нехематологична токсичност.

Препоръчва се особено повишено внимание и внимателно преценяване на съотношението полза/риск при приложение на кладрибин при пациенти с повишен риск от инфекции, проявена костномозъчна недостатъчност или инфилтрация, предхождащо приложение на миелосупресивни лекарства, както и при пациенти със суспектна или проявена бъбречна и чернодробна недостатъчност. Пациенти с активна инфекция трябва първо да бъдат лекувани за подлежащото заболяване, преди да бъдат подложени на терапия с кладрибин. Въпреки че по принцип не се препоръчва антиинфекциозна профилактика, тя може да бъде от полза при пациенти, които са имунокомпрометирани преди лечението с кладрибин или при такива с предварително съществуваща агранулоцитоза.

При прояви на остра токсичност, лекарят трябва да прецени дали да отложи или да прекъсне терапията с лекарствения продукт, докато не бъдат отстранени сериозните усложнения. В случай на инфекции, трябва да бъде започнато необходимото антибиотично лечение.

Препоръчва се пациентите, приемащи кладрибин, да получават облъчени клетъчни кръвни компоненти/продукти, с цел да се предотврати свързаната с трансфузията реакция на присадката срещу приемателя (Ta-GVHD).

### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Случаи на ПМЛ, включително с летален изход, са съобщени при кладрибин. ПМЛ се съобщава от 6 месеца до няколко години след лечение с кладрибин. В някои от тези случаи се съобщава за връзка с продължителна лимфопения. Лекарите трябва да имат предвид ПМЛ при диференциална диагноза на пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми.

Предлаганата оценка за ПМЛ включва консултация с невролог, образно изследване на мозъка с ядрено-магнитен резонанс и изследване на цереброспинална течност за наличие на ДНК на JC вирус (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (PCR) или мозъчна биопсия с изследване за JCV. Отрицателна PCR за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако не може да бъде поставена алтернативна диагноза. Пациенти със съмнение за ПМЛ не трябва да получават по-нататъшно лечение с кладрибин.

### Вторични злокачествени заболявания

Подобно на другите нуклеозидни аналози, лечението с кладрибин е свързано с миелосупресия, както и с тежка и продължителна имunosупресия. Лечението с тези агенти се свързва с поява на вторични злокачествени заболявания. Вторични злокачествени заболявания се очаква да се проявят при пациенти с косматоклетъчна левкемия. Честотата им варира в широки граници от 2% до 21%. Най-голям риск съществува 2 години след поставяне на диагнозата с медиана между 40 и 66 месеца. Кумулативните честоти на вторичните злокачествени заболявания са 5%, 10-12% и 13-14% съответно 5, 10 и 15 години след диагностицирането на косматоклетъчна левкемия. След терапия с кладрибин, честотата на вторични злокачествени заболявания е между 0% и 9,5% след период на наблюдение с медиана от 2,8 до 8,5 години. Честотата на вторични злокачествени заболявания след лечение с LITAK е била 3,4% от всички 232 пациенти с косматоклетъчна левкемия, лекувани за период от 10 години. Най-високата честота на вторични злокачествени заболявания при LITAK е била 6,5% след проследяване с медиана 8,4 години. Следователно пациентите, лекувани с кладрибин трябва да бъдат проследявани редовно.

### Хематологична токсичност

По време на първия месец след лечението миелосупресията е най-силно проявена и може да е необходимо преливане на еритроцити или тромбоцити. Пациенти със симптоми на подтиснат костен мозък трябва да се лекуват с повишено внимание, тъй като може да се очаква по-нататъшна супресия на костномозъчната функция. Трябва внимателно да се оцени съотношението полза/риск и при пациенти с активни или суспектни инфекции. Рискът от тежка миелотоксичност и продължителна имunosупресия е повишен при пациенти със свързана със заболяването костномозъчна инфилтрация или предхождаща миелосупресивна терапия. В подобни случаи е необходимо редуциране на дозата и редовно проследяване на пациента. Панцитопенията обикновено е обратима, а интензитетът на костномозъчната аплазия е доза-зависим. По време на лечението с кладрибин, както и в следващите 6 месеца се очаква повишена честота на опортюнистични инфекции. Внимателното и редовно мониториране на периферната кръвна картина е крайно необходимо по време на лечението с кладрибин, както и в следващите 2 до 4 месеца, за откриване на възможни нежелани реакции и последващи усложнения (анемия, неутропения, тромбоцитопения, инфекции, хемолиза или кръвене), и за изследване на хематологичното възстановяване. Често при пациенти, лекувани за косматоклетъчна левкемия, се появява повишена температура с неясен произход, която се проявява предимно през първите 4 седмици от лечението. Произходът на фебрилните събития трябва да се установи чрез подходящи лабораторни и рентгенови изследвания. По-малко от една трета от фебрилните събития са свързани с установена инфекция. В случай на повишена температура във връзка с инфекции или агранулоцитоза, е показано антибиотично лечение.

### Бъбречно и чернодробно увреждане

Няма данни за употреба на LITAK при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит е много ограничен и безопасността на LITAK при тези пациенти не е добре установена (вж. точки 4.3 и 5.2).

При пациенти с известно или суспектно бъбречно или чернодробно увреждане е необходимо внимателно лечение. За всички пациенти, лекувани с ЛИТАК, се препоръчва периодично оценяване на бъбречната и чернодробна функция според клиничните показания.

#### Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат лекувани след индивидуализирана преценка и при внимателно проследяване на броя на формените елементи в кръвта и на бъбречната и чернодробната функция. Рискът изисква преценка за всеки отделен пациент (вж. точка 4.2).

#### Предотвратяване на синдрома на туморна лиза

При пациенти с голямо туморно натоварване, 24 часа преди началото на химиотерапията трябва да се започне профилактично лечение с алопуринол за контролиране на серумните нива на пикочна киселина, съвместно с подходяща или усилена хидратация. Препоръчва се перорална доза от 100 mg алопуринол за период от 2 седмици. В случай на натрупване на пикочна киселина в серума над нормалното ниво, дозата на алопуринол може да бъде увеличена до 300 mg дневно.

#### Фертилитет

Мъжете, лекувани с кладрибин, трябва да бъдат съветвани да не създават дете до 6 месеца след лечението и да потърсят информация за криоконсервация на сперма преди терапията поради вероятността за безплодие вследствие на приложението на кладрибин (вж. точки 4.6 и 5.3).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради потенциално усилване на хематотоксичността и костномозъчната супресия, кладрибин не трябва да бъде прилаган едновременно с други миелосупресивни лекарствени продукти. Не е наблюдавано въздействие на кладрибин върху активността на други антинеопластични агенти (напр. доксорубицин, винкристин, цитарабин, циклофосфамид) *in vitro* и *in vivo*. Въпреки това, при едно *in vitro* изпитване е установена кръстосана резистентност между кладрибин и нитрозоурейни препарати (хлорметин); за цитарабин един автор е описал една кръстосана реакция *in vivo* без загуба на активността.

Поради подобния интрацелуларен метаболизъм може да възникне кръстосана резистентност с други нуклеозидни аналози като флударабин или 2'-дезоксикоформицин. Затова едновременното приложение на нуклеозидни аналози с кладрибин не се препоръчва.

Показано е, че кортикостероидите увеличават риска от тежки инфекции, когато се прилагат в комбинация с кладрибин и не трябва да се дават едновременно с него.

Тъй като могат да се очакват взаимодействия с лекарствени продукти, претърпяващи вътреклетъчно фосфорилиране, като антивирусните средства, или с инхибитори на аденозиновия захват, съвместното им приложение с кладрибин не се препоръчва.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Кладрибин причинява сериозни вродени дефекти след приложение по време на бременност. Проучванията при животни и *in vitro* проучвания с човешки клетъчни линии са показали тератогенност и мутагенност на кладрибин. Кладрибин е противопоказан по време на бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с кладрибин и 6 месеца след последната доза кладрибин. В случай на забременяване по време на терапия с кладрибин, жената трябва да бъде информирана относно потенциалните рискове за плода.

### Кърмене

Ограничени данни от съобщения за случаи показват, че кладрибин се екскретира в кърмата. Количеството все още не е установено. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, кърменето е противопоказано по време на лечението с кладрибин и 6 месеца след последната доза кладрибин.

### Фертилитет

Ефектите на кладрибин върху фертилитета не са проучени при животни. Обаче едно проучване на токсичността при маймуни *супооlгus* е показало, че кладрибин потиска матurationта на бързо растящи клетки, включително тестикулните клетки. Ефектът върху фертилитета при хора не е известен. Може да се очаква антинеопластичните средства като кладрибин, които повлияват синтеза на ДНК, РНК и протеини, да имат неблагоприятни ефекти върху гаметогенезата при хора (вж. точка 5.3).

Мъжете, лекувани с кладрибин, трябва да бъдат съветвани да не създават дете до 6 месеца след лечението и да потърсят информация за криоконсервация на сперма преди терапията поради вероятността за безплодие вследствие на лечението с кладрибин (вж. точка 4.4).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

LITAK повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. В случай че се проявят определени нежелани реакции, които биха могли да повлияят на шофирането (напр. замаяност – среща се много често, или сънливост, която може да се дължи на анемията, която се среща често) пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила за безопасност

Много чести нежелани реакции, наблюдавани по време на трите най-значими клинични проучвания с кладрибин при 279 пациенти, лекувани за различни показания и при 62 пациенти с косматоклетъчна левкемия (HCL), са били миелосупресия, особено тежка неутропения (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), тежка тромбоцитопения (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) и тежка анемия (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), както и тежка имunosупресия/лимфопения (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), инфекции (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) и повишена температура (до 64%).

Повишена температура с отрицателни микробиологични изследвания след лечение с кладрибин се проявява в 10-40% от пациентите с косматоклетъчна левкемия и рядко се наблюдава при пациенти с други неопластични заболявания. Кожни обриви (2-31%) са описани главно при пациенти, едновременно лекувани и с други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват обриви (антибиотици и/или алопуринол). По време на лечението с кладрибин са съобщени и гастроинтестинални нежелани реакции като гадене (5-28%), повръщане (1-13%), и диария (3-12%), както и умора (2-48%), главоболие (1-23%), и намален апетит (1-22%). Малко вероятно е кладрибин да причини алоpecia; лека или преходна алоpecia за няколко дни е наблюдавана при 4/523 пациенти по време на лечението, но не може да бъде ясно свързана с приложението на кладрибин.

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, които са съобщени, са изброени в таблицата по-долу по групи според честотата им и системо-органните класове. Честотата е дефинирана по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Относно тежестта им, вижте текста под таблицата.

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                                                          | Много чести: инфекции * (напр. пневмония *, септицемия *)                                                                                                                                                                                                              |
| Неоплазми- доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Чести: вторични неоплазми *<br>Редки: синдром на туморна лиза *                                                                                                                                                                                                        |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                                         | Много чести: панцитопения / миелосупресия *, неутропения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения<br>Нечести: хемолитична анемия *<br>Редки: хиперерозинофилия<br>Много редки: амилоидоза                                                                                  |
| Нарушения на имунната система                                                  | Много чести: имуносупресия *<br>Редки: реакция на присадката срещу приемателя*                                                                                                                                                                                         |
| Нарушения на метаболизма и храненето                                           | Много чести: намален апетит<br>Нечести: кахексия                                                                                                                                                                                                                       |
| Нарушения на нервната система                                                  | Много чести: главоболие, замаяност<br>Чести: безсъние, тревожност<br>Нечести: сънливост, парестезии, летаргия, полиневропатия, обърканост, атаксия<br>Редки: апоплексия, неврологични разстройства на говора и гълтането<br>Много редки: депресия, епилептични гърчове |
| Нарушения на очите                                                             | Нечести: конюнктивит<br>Много редки: блефарит                                                                                                                                                                                                                          |
| Сърдечни нарушения                                                             | Чести: тахикардия, сърдечни шумове, хипотония, епистаксис, миокардна исхемия *<br>Редки: сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, сърдечна декомпенсация                                                                                                           |
| Съдови нарушения                                                               | Много чести: пурпура<br>Чести: петехии, хеморагии *<br>Нечести: флебит                                                                                                                                                                                                 |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                                 | Много чести: абнормни дихателни шумове, абнормни шумове в гръдния кош, кашлица<br>Чести: недостиг на въздух, белодробни интерстициални инфилтрати главно с инфекциозна етиология, мукозит<br>Нечести: фарингит<br>Много редки: белодробен емболизъм                    |
| Стомашно-чревни нарушения                                                      | Много чести: гадене, повръщане, констипация, диария<br>Чести: стомашно-чревни болки, флатуленция<br>Редки: илеус                                                                                                                                                       |
| Хепато-билиарни нарушения                                                      | Чести: обратимо, предимно леко увеличение на билирубин и трансаминази<br>Редки: чернодробна недостатъчност<br>Много редки: холецистит                                                                                                                                  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                         | Много чести: обрив, локализиран екзантем, диафореза<br>Чести: пруритус, кожна болка, еритем, уртикария<br>Редки: синдром на Stevens-Johnson /синдром на Lyell                                                                                                          |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан                | Чести: миалгия, артралгия, артрит, болки в костите                                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                                      | Редки: бъбречна недостатъчност                                                                                                                                                                                                                                         |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                               | Много чести: реакции на мястото на инжектиране, повишена температура, умора, тръпки, астения<br>Чести: едем, неразположение, болка                                                                                                                                     |

\* вижте описателната точка по-долу.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Нехематологични нежелани реакции*

Нехематологичните нежелани реакции по принцип са леки до умерени по тежест. Обикновено не се налага лекуване на гаденето с антиеметични средства. Нежеланите реакции, свързани с кожата и подкожната тъкан са главно леки или умерено тежки и преходни, обикновено отзвучават в рамките на интервал от 30 дни.

#### *Брой на формените елементи в кръвта*

Тъй като пациентите с активна косматоклетъчна левкемия са предимно с намален брой кръвни клетки, особено намален брой неутрофили, над 90% от случаите имат преходни тежки неутропении ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ). Употребата на хематопоестични растежни фактори нито подобрява възстановяването на броя на неутрофилите, нито намалява честотата на повишаването на температурата. Тежки тромбоцитопении ( $< 50 \times 10^9/l$ ) са наблюдавани при около 20% до 30% от всички пациенти. Очаквани са лимфоцитопения, продължаваща няколко месеца, и имunosупресия с повишен риск от инфекции. Възстановяването на цитотоксичните Т-лимфоцити и на естествените клетки убийци става в рамките на 3 до 12 месеца. Пълното възстановяване на Т-хелперните клетки и В-лимфоцитите се забавя до 2 години. Кладрибин индуцира тежка и продължителна редукция на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцити. Понастоящем няма опит относно възможните дългосрочни последствия на тази имunosупресия.

#### *Инфекции*

Има редки съобщения за тежки продължителни лимфоцитопении, които въпреки това не могат да бъдат свързани с късни инфекциозни усложнения. Много често тежко усложнение, в някои случаи с летален изход, са опортюнистичните инфекции (напр. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, херпесни вируси, цитомегаловирус и атипични микобактерии). Четиридесет процента от пациентите, лекувани с ЛИТАК в доза от 0,7 mg/kg телесно тегло на цикъл, са страдали от инфекции. Тези инфекции като цяло са били по-тежки от инфекциите, проявени при 27% от всички пациенти, получавали намалена доза от 0,5 mg/kg телесно тегло на цикъл. Четиридесет и три процента от пациентите с косматоклетъчна левкемия са имали инфекциозни усложнения при стандартен дозов режим. Една трета от тези инфекции се считат за тежки (напр. септицемия, пневмония). Има съобщения за най-малко 10 случая на остра автоимунна хемолитична анемия. Всички пациенти са били успешно лекувани с кортикостероиди.

#### *Редки сериозни нежелани реакции*

Сериозни нежелани реакции като илеус, тежка чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, предсърдна фибрилация, сърдечна декомпенсация, апоплексия, неврологични нарушения в говора и гълтането, синдром на туморна лиза с остра бъбречна недостатъчност, свързани с трансфузии реакции на присадката срещу приемателя, синдром на Stevens-Johnson/ синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза), хемолитична анемия, хиперерозинофилия (с еритематозен кожен обрив, пруритус и едем на лицето), са редки.

#### *Летален изход*

По-голямата част от смъртните случаи, свързани с лекарствения продукт, са били следствие на инфекциозни усложнения. Други редки случаи с летален изход, свързани с химиотерапия с ЛИТАК, са били второ злокачествено заболяване, мозъчни и сърдечносъдови инфаркти, реакция на присадката срещу приемателя, причинени от многократни хемотрансфузии на необлъчана кръв, както и синдром на туморна лиза с хиперурикемия, метаболитна ацидоза и остра бъбречна недостатъчност.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Често наблюдавани симптоми на предозиране са гадене, повръщане, диария, тежко подтискане на костния мозък (включително анемия, тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза), остра бъбречна недостатъчност, както и необратима неврологична токсичност (парапареза/квадрипареза), синдром на Guillain-Barré и синдром на Brown-Séquard. Остра и необратима невро- и нефротоксичност са съобщени при отделни пациенти, лекувани с доза, която е  $\geq 4$  пъти по-висока от препоръчителния режим за косматоклетъчна левкемия.

Не съществува специфичен антидот. Показаното лечение при предозиране на кладрибин включва незабавно прекратяване на терапията, внимателно наблюдение и предприемане на подходящи поддържащи мерки (хемотрансфузии, диализа, хемофилтрация, антиинфекциозно лечение и т.н.). Пациенти, при които се е получило предозиране на кладрибин, трябва да бъдат хематологично проследявани за не по-малко от четири седмици.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пуринови аналози, АТС код: L01BB04

Кладрибин представлява аналог на пуриновите нуклеозиди, действащ като антиметаболит. Единствено замаяната на водород с хлор на позиция 2 различава кладрибин от естествения му аналог 2'-дезоксиаденозин и прави молекулата устойчива на дезаминиране от аденозиновата дезаминаза.

#### Механизъм на действие

Кладрибин е предлекарство, което се поема бързо от клетките след парентерално приложение, и се фосфорилира интрацелуларно до активния нуклеотид 2-хлорорезоксиаденозин-5'-трифосфат (CdATP) от дезоксицитидин киназа (dCK). Натрупване на активен CdATP се наблюдава предимно в клетки с висока активност на dCK и ниска дезоксинуклеотидазна активност, особено в лимфоцити и в други хемопоеични клетки. Цитотоксичността на кладрибин е доза-зависима. Нехематологичните тъкани изглежда остават неповлияни, което обяснява ниската честота на нехематопоеична токсичност на кладрибин.

За разлика от другите нуклеозидни аналози, кладрибин е токсичен както за бързо пролифериращи клетки, така и за такива в състояние на покой. В клетъчни линии на солидни тумори не е наблюдаван цитотоксичен ефект на кладрибин. Механизмът на действие на кладрибин се свързва с включване на CdATP във веригите на ДНК: синтезата на нова ДНК в делящите се клетки е блокирана и механизмът за репарация на ДНК е инхибиран, което довежда до натрупване на скъсвания на ДНК-веригите и до намаление на NAD (никотинамид аденин динуклеотид) и концентрация на АТФ дори в клетките, намиращи се в покой. Освен това CdATP инхибира рибонуклеотид редуктазата, ензимът, който е отговорен за превръщането на рибонуклеотидите в дезоксирибонуклеотиди. Клетъчната смърт е вследствие на енергийно изчерпване и апоптоза.

#### Клинична ефикасност

В клиничното проучване с подкожно приложение на ЛИТАК са били лекувани 63 пациенти с косматоклетъчна левкемия (33 новодиагностицирани пациенти и 30 пациенти с рецидив или прогресия на заболяването). Общата честота на повлияване е била 97% с продължителна ремисия, като 73% от пациентите са останали в пълна ремисия след 4-годишно проследяване.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Кладрибин показва пълна бионаличност след парентерално приложение; средната площ под кривата на концентрацията в плазмата спрямо времето (AUC) е сравнима след непрекъснатата или интермитентна 2-часова интравенозна инфузия, и след подкожна инжекция.

### Разпределение

След подкожна болус инжекция на кладрибин в доза 0,14 mg/kg се достига  $C_{max}$  от 91 ng/ml средно след само 20 минути. При друго проучване с използване на доза от 0,10 mg/kg телесно тегло дневно, максималната плазмена концентрация  $C_{max}$  след непрекъснатата интравенозна инфузия е 5,1 ng/ml ( $t_{max}$ : 12 часа), сравнено с 51 ng/ml след подкожна болус инжекция ( $t_{max}$ : 25 минути).

Вътреклетъчната концентрация на кладрибин надвишава плазмената му концентрация 128 до 375 пъти.

Средният обем на разпределение на кладрибин е 9,2 l/kg. Свързването на кладрибин с плазмените протеини е средно 25% с голяма интериндивидуална вариация (5-50%).

### Биотрансформация

Предлекарството кладрибин се метаболизира вътреклетъчно главно от дезоксицитидин киназа до 2-хлордезоксиаденозин-5'-монофосфат, който по-нататък се фосфорилира до дифосфат от нуклеозид монофосфат киназа, и до активния метаболит 2-хлордезоксиаденозин-5'-трифосфат (CdATP) от нуклеозид дифосфат киназа.

### Елиминиране

Фармакокинетични проучвания при хора са показали, че кривата на плазмената концентрация на кладрибин е по 2- или 3-компартиментен модел с  $\alpha$ - и  $\beta$ -полуживот съответно средно 35 минути и 6,7 часа. Биекспоненциалното намаление на серумната концентрация на кладрибин след подкожна болус инжекция е сравнимо с параметрите на елиминиране след 2-часова интравенозна инфузия с начален и терминален полуживот съответно приблизително 2 часа и 11 часа. Вътреклетъчното време на задържане на нуклеотидите на кладрибин *in vivo* е очевидно удължено в сравнение с времето на задържането им в плазмата: в левкемични клетки са измерени полуживоти  $t_{1/2}$  първоначално 15 часа и в следствие над 30 часа.

Кладрибин се елиминира основно чрез бъбреците. Бъбречната екскреция на неметаболизирания кладрибин се осъществява в рамките на 24 часа и е съответно 15% и 18% от дозата след 2-часово интравенозно и след подкожно приложение. Не е известно какво се случва с останалата част от лекарството. Средният плазмен клирънс е 794 ml/min след интравенозна инфузия и 814 ml/min след подкожна болус инжекция на доза 0,10 mg/kg телесно тегло дневно.

### Специални популации

#### *Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане*

Няма налични данни от проучвания с приложение на кладрибин при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания (вж. също точка 4.2 и точка 4.4). Клиничният опит е силно ограничен и безопасността на LITAK при тези пациенти не е добре установена. LITAK е противопоказан при пациенти с умерено до тежко бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### *Педиатрична употреба*

Не е проучвано приложението на LITAK при деца (вж. точка 4.2).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Опитът при пациенти над 65-годишна възраст е ограничен. Пациенти в старческа възраст трябва да се лекуват след индивидуална оценка и с внимателно мониториране на кръвната картина и на бъбречните и чернодробни функции.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Кладрибин е с умерена остра токсичност при мишки, с LD<sub>50</sub> 150 mg/kg при интраперитонеално приложение.

При проучвания с 7- до 14-дневна непрекъсната интравенозна инфузия при маймуни *супомолгус*, таргетните органи са били имунната система ( $\geq 0,3$  mg/kg дневно), костният мозък, кожата, лигавиците, нервната система и тестисите ( $\geq 0,6$  mg/kg дневно) и бъбреците ( $\geq 1$  mg/kg дневно). Освен в случаите, когато са довели до летален изход, повечето от или всички тези ефекти са били бавно обратими след прекратяване на експозицията.

Кладрибин е тератогенен при мишки (в дози 1,5 – 3,0 mg/kg дневно, прилаган в 6 – 15 гестационни дни). Наблюдавани са ефекти върху стерналната осификация при доза 1,5 и 3,0 mg/kg дневно. При дози 3,0 mg/kg дневно са наблюдавани увеличена резорбция, намалени размери на живородените малки, намалено тегло на фетуса и повишена честота на феталните малформации на главата, тялото и крайниците. При зайци кладрибин е тератогенен в дози 3,0 mg/kg дневно (прилаган в 7-19 гестационни дни). При тази доза са наблюдавани тежки аномалии на крайниците, както и значимо намаляване на средното тегло на фетуса. Редуцирана осификация е наблюдавана при доза 1,0 mg/kg дневно.

#### Карциногенност/мутагенност

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за оценяване на карциногенния потенциал на кладрибин при животни. Въз основа на наличните данни не може да бъде направена оценка на карциногенния риск на кладрибин при хората.

Кладрибин е цитотоксичен лекарствен продукт, който е мутагенен при клетъчни култури на бозайници. Кладрибин се включва във веригите на ДНК и инхибира синтеза и репарацията на ДНК. Експозицията на кладрибин индуцира фрагментация на ДНК и клетъчна смърт в различни нормални и левкемични клетки и клетъчни линии в концентрации от 5 nM до 20  $\mu$ M.

#### Фертилитет

Ефектът на кладрибин върху фертилитета не е проучван при животни. Въпреки това, едно проучване за токсичността му при маймуни *супомолгус* е показало, че кладрибин подтиска зрееенето на бързо размножаващите се клетки, включително клетките на тестисите. Не е известен ефектът върху фертилитета при хората. За антинеопластичните агенти, като кладрибин, които се намесват в синтеза на ДНК, РНК и белтъците, може да се очаква да имат нежелани ефекти върху гаметогенезата при човека (вж. точки 4.4 и 4.6).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

ЛИТАК не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

4 години

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван незабавно, освен ако отварянето му изключва риска от микробиологично замърсяване. Ако не бъде използван незабавно, времето и условията за съхранението му при употреба са отговорност на потребителя.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

#### **6.5 Вид и съдържание опаковката**

10 ml стъклен флакон тип I с гумена запушалка (бромобутил) и отчупваща се алуминиева капачка.

Опаковките съдържат 1 или 5 флакона, всеки с по 5 ml разтвор. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да бъдат използвани процедури за правилна работа и изхвърляне на антинеопластични лекарствени продукти. С цитотоксичните лекарствени продукти трябва да се работи с повишено внимание. Да се избягва контакт от бременни жени.

Препоръчва се използване на ръкавици за еднократна употреба и предпазни дрехи при работа и приложение на LITAK. В случай на контакт на LITAK с кожата или лигавиците, незабавно изплакнете обилно засегнатия участък с вода.

Парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат проверени визуално за наличие на видими частици и за промяна в цвета преди приложение.

Флаконите са предназначени само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 април 2004 г.  
Дата на последно подновяване: 27 март 2009 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Притежателят на това разрешение за употреба трябва да информира Европейската комисия за маркетинговите си планове за лекарствения продукт, разрешен с това разрешение.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ОПАКОВКА ОТ 1 ФЛАКОН)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ЛИТАК 2 mg/ml инжекционен разтвор  
кладрибин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml разтвор съдържа 2 mg кладрибин  
10 mg/5 ml)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН) и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон, съдържащ 5 ml инжекционен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично. Специални предпазни мерки при работа (вижте листовката)

Само за еднократна употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/275/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ОПАКОВКА С 5 ФЛАКОНА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ЛИТАК 2 mg/ml инжекционен разтвор  
кладрибин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml разтвор, съдържа 2 mg кладрибин  
10 mg/5 ml)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

5 флакона, всеки съдържащ 5 ml инжекционен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично. Специални предпазни мерки при работа (вижте листовката)

Само за еднократна употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/275/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ЛИТАК 2 mg/ml инжекционен разтвор  
кладрибин  
Подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg/5 ml

**6. ДРУГО**

Цитотоксично

## **Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### LITAK 2 mg/ml инжекционен разтвор кладрибин (cladribine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LITAK и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LITAK
3. Как да използвате LITAK
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LITAK
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява LITAK и за какво се използва

LITAK съдържа активното вещество кладрибин. Кладрибин е цитотоксично средство. Той повлиява растежа на злокачествените (ракови) бели кръвни клетки, които имат роля при косматоклетъчната левкемия. LITAK се използва за лечение на това заболяване.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате LITAK

##### Не използвайте LITAK

- ако сте алергични към кладрибин или към някоя от останалите съставки на LITAK (изброени в точка 6),
- ако сте бременна или кърмите,
- ако сте на възраст под 18 години,
- ако имате умерено до тежко бъбречно или чернодробно увреждане,
- ако използвате други лекарства, които повлияват синтеза на кръвни клетки в костния мозък (миелосупресия).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате LITAK.

По всяко време на или след лечението **информирайте Вашия лекар или медицинска сестра незабавно**, ако:

получите замъглено зрение, загуба на зрението или двойно виждане, затруднение в говора, слабост в ръцете или краката, промяна в начина Ви на ходене или проблеми с равновесието, постоянна скованост, намалено усещане или загуба на усещане, загуба на памет или обърканост. Това може да са симптоми на **сериозно и потенциално фатално заболяване на мозъка**, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Ако имате тези симптоми преди лечение с кладрибин, **информирайте Вашия лекар** за всяка промяна на тези симптоми.

Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали:

- проблеми с черния дроб или бъбреците
- **инфекции**
  - ако страдате от инфекция, тя ще се лекува, преди да започнете да използвате LITAK.
  - ако забележите някакви белези на инфекции (като например грипозни симптоми или повишена температура) по време на или след лечението с LITAK, незабавно уведомете Вашия лекар.
- повишена температура

Преди и по време на лечението с LITAK, ще Ви се правят редовно кръвни изследвания с цел да се провери дали е безопасно да продължите лечението си. Вашият лекар може да реши, че трябва да Ви се направи кръвопреливане, за да се повишат показателите на кръвните клетки. Освен това ще се изследва и функционирането на черния дроб и бъбреците Ви.

Ако желаете да станете баща, информирайте Вашия лекар преди започване на лечението с LITAK. Не трябва да ставате баща по време на и до 6 месеца след лечението с LITAK. Вашият лекар може да Ви предложи възможност за съхранение на дълбоко замразена сперма (криоконсервация).

### **Други лекарства и LITAK**

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. По-специално информирайте Вашия лекар, ако използвате някакви лекарства, които съдържат:

- кортикостероиди – често се използват за лечение на възпаление
- антивирусни средства – използват се за лечение на вирусни инфекции

Не трябва да използвате LITAK заедно с други лекарства, които повлияват продукцията на белите кръвни клетки в костния мозък (миелосупресия).

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да използвате LITAK, ако сте бременна. Трябва да използвате подходящи контрацептивни средства по време на лечението и най-малко шест месеца след приема на последната доза LITAK. Ако по време на лечението забременеете, трябва да уведомите Вашия лекар незабавно.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с LITAK и най-малко шест месеца след приема на последната доза LITAK.

### **Шофиране и работа с машини**

LITAK повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате сънлив, което може да се случи поради ниския брой червени кръвни клетки, обусловен от лечението с LITAK, или замаян, не трябва да шофирате или да използвате машини.

## **3. Как да използвате LITAK**

Винаги използвайте LITAK точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас в зависимост от телесната Ви маса и ще Ви разясни схемата на лечение подробно. Препоръчителната дневна доза е 0,14 mg на kg телесно тегло в пет последователни дена (един курс на лечение).

LITAK трябва да Ви се инжектира подкожно (подкожна инжекция) приблизително по едно и също време на деня.

Ако сами си инжектирате ЛИТАК, първо трябва да бъдете подходящо обучен от Вашия лекар или медицинска сестра. Подробни инструкции за инжектирането ще откриете в края на тази листовка.

Възможно е да Ви се даде допълнително лекарство, съдържащо активното вещество алопуринол, с цел да се намали излишъка на пикочна киселина.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза ЛИТАК**

Ако инжектирате неправилна доза, незабавно информирайте Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да използвате ЛИТАК**

Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали инжектирането на доза, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, ЛИТАК може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време или след лечението с ЛИТАК при Вас се проявят:

- някакви белези на инфекция (като грипоподобни симптоми)
- повишена температура

Не може да бъде изключена повторната поява на злокачествено (раково) заболяване. Това означава, че рискът при Вас да се развие злокачествено заболяване в бъдещето е малко по-висок в сравнение със здрави хора. Леко повишеният риск може да се дължи на косматоклетъчната левкемия или на прилаганите за това заболяване лечения, включително и ЛИТАК.

Може да възникнат следните нежелани реакции:

#### **Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Инфекции.
- Фебрилитет.
- Нисък брой на някои бели кръвни клетки (неутрофили и лимфоцити) и тромбоцити при кръвните изследвания.
- Нисък брой на червените кръвни клетки, което може да доведе до анемия със симптоми като отпадналост и сънливост.
- Отслабена функция на имунната система на организма Ви.
- Главоболие, замаяност.
- Абнормни дихателни шумове, абнормни шумове в гръдния кош, кашлица
- Усещане за болест, повръщане, запек и диария.
- Кожен обрив, оток, зачервяване, както и разраняване около местата на инжектиране, изпотяване. Кожните реакции най-често са леки до умерени и обикновено отзвучават в рамките на няколко дни.
- Умора, тръпки, намален апетит
- Слабост.

**Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Повторна поява на злокачествено (раково) заболяване.
- Нисък брой на тромбоцитите, който може да доведе до необичайно кървене (напр. кървене от носа или по кожата).
- Безсъние, тревожност.
- Учестен пулс, шум на сърцето, ниско кръвно налягане, намалено кръвоснабдяване на сърдечния мускул.
- Задух, оток в белодробната тъкан поради инфекция, възпаление на устната кухина и езика.
- Стомашно-чревни болки и наличие на повишено количество газове в стомаха или червата, предимно леко увеличение на стойностите на чернодробните лабораторни показатели (билирубин, трансаминази), които ще се възстановят до нормалните си стойности след приключване на лечението.
- Сърбеж, сърбящ кожен обрив (уртикария), зачервяване на кожата и болка по кожата.
- Подуване на тъканите (оток), усещане за неразположение, болка (мускулна болка, болка в ставите и костите).

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Анемия, дължаща се на разрушаване на червените кръвни клетки.
- Сънливост, изтръпване и липса на чувствителност по кожата, слабост/примаяване, умудност, нарушения на периферните нерви, обърканост, нарушена способност за координация на движенията.
- Възпаления на очите.
- Болки в гърлото.
- Възпаление на вена.
- Тежка загуба на тегло.

**Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Увредена чернодробна функция.
- Увредена бъбречна функция.
- Усложнения, дължащи се на разрушаване на раковите клетки от противораковото лечение.
- Реакции на отхвърляне при кръвопреливане.
- Намален брой на някои бели кръвни клетки (еозинофили).
- Инсулт.
- Нарушения в говора и гълтането.
- Сърдечна недостатъчност.
- Абнормен сърдечен ритъм.
- Неспособност на сърцето да поддържа адекватно кръвообращение.
- Запушване на червата.
- Тежки кожни алергични реакции (синдром на Stevens-Johnson /синдром на Lyell).

**Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)**

- Депресия, епилептични пристъпи.
- Оток на клепача.
- Кръвен съсирек в белите дробове.
- Възпаление на жлъчния мехур.
- Намалени функции на органи поради високите нива на специфично вещество, произвеждано от организма (гликопротеин).

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате LITAK**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Не използвайте LITAK след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага, освен ако отварянето не изключва микробиологично замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Не използвайте LITAK, ако забележите, че флаконът е повреден или че разтворът не е бистър или съдържа видими частици.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа LITAK**

- Активното вещество е кладрибин. Всеки ml разтвор съдържа 2 mg кладрибин. Всеки флакон съдържа 10 mg кладрибин в 5 ml разтвор.
- Другите съставки са натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH), вода за инжекции.

### **Как изглежда LITAK и какво съдържа опаковката**

LITAK се предлага в стъклени флакони, съдържащи 5 ml бистър, безцветен инжекционен разтвор. Опаковки от 1 или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба:

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## ИНСТРУКЦИИ ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Този раздел съдържа информация относно това как да поставите инжекция с ЛИТАК. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция, преди да сте инструктирани от Вашия лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще Ви каже какво количество ЛИТАК Ви е необходимо и колко често и кога трябва да си поставяте инжекциите. ЛИТАК трябва да се инжектира в тъканите непосредствено под кожата (подкожна инжекция). Ако имате някакви въпроси относно поставянето на инжекциите, моля помолете за помощ Вашия лекар или медицинска сестра.

ЛИТАК е цитотоксичен и по тази причина с него трябва да се работи с повишено внимание. Ако ЛИТАК не се самоинжектира от пациента, се препоръчва използването на ръкавици за еднократна употреба, когато се работи със и се инжектира ЛИТАК. Ако ЛИТАК влезе в контакт с кожата или очите Ви, незабавно изплакнете засегнатите повърхности с обилно количество вода. Бременните жени трябва да избягват контакт с ЛИТАК.

### ***Какво ми е необходимо за инжекцията?***

За да си направите подкожна инжекция, се нуждаете от:

- един флакон ЛИТАК (или два флакона, ако трябва да инжектирате повече от 5 ml).  
Не използвайте флакони, които са повредени, или ако разтворът не е бистър или съдържа някакви частици.

- една стерилна спринцовка (напр. спринцовка 10 ml Луер),
- една стерилна инжекционна игла (напр. 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾”),
- тампони, напоени с алкохол (спирт),
- непробиваем контейнер за безопасно изхвърляне на ползваните спринцовки.

### ***Какво трябва да направя преди да си поставя подкожна инжекция ЛИТАК?***

1. Преди инжектиране, оставете ЛИТАК да се затопли до стайна температура.
2. Измийте добре ръцете си.
3. Намерете удобно, добре осветено място и поставете всичко, от което имате нужда така, че да можете да го достигате.

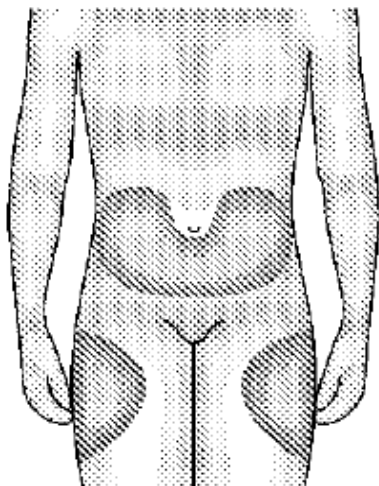
### ***Как да подготвя инжекцията?***

Преди да инжектирате ЛИТАК, трябва да направите следното:

1. Отстранете червената защитна капачка от флакона с ЛИТАК. Не сваляйте гумената запушалка на флакона. Почистете гумената запушалка в горния край на флакона с тампон, напоен с алкохол. Извадете спринцовката от опаковката без да докосвате върха на спринцовката. Извадете инжекционната игла от опаковката и здраво я закрепете на върха на спринцовката. Отстранете предпазителя на иглата, без да докосвате върха ѝ.
2. Пробийте гумената запушалка на флакона с иглата и обърнете обратно флакона и спринцовката. Уверете се, че върхът на иглата е в разтвора.
3. Изтеглете точното количество ЛИТАК в спринцовката като дърпате назад буталото (Вашият лекар ще Ви информира колко ml ЛИТАК трябва да си инжектирате).

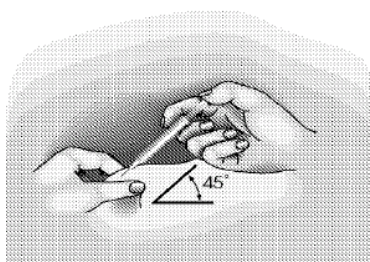
4. Изтеглете иглата от флакона.
5. Уверете се, че в спринцовката не е останал въздух: насочете иглата нагоре и избутайте въздуха навън.
6. Проверете дали сте изтеглили точното количество.
7. Поставете инжекцията.

#### ***Къде да си поставя инжекцията?***



Най-подходящите места да си поставите сам инжекция са показани тук: горната част на бедрата и корема, с изключение на областта около пъпа. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да се използва също и външната повърхност на горната част на ръката или седалището.

#### ***Как да си поставя инжекцията?***



1. Дезинфектирайте кожата си като използвате напоен в алкохол тампон, изчакайте мястото да изсъхне и леко захванете кожата между палеца и показалеца си, без да я стискате.
2. Вкарайте изцяло иглата в кожата под ъгъл от около 45°, както е показано на илюстрацията.
3. Леко издърпайте буталото, за да се уверите, че не е прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете отново на друго място.
4. Инжектирайте течността бавно и равномерно за приблизително една минута, държейки през цялото време кожата притисната между двата си пръста.
5. След като инжектирате течността, извадете иглата.
6. Поставете използваната спринцовка в непробиваемия контейнер. За всяка инжекция ползвайте нова спринцовка и инжекционна игла. Флаконите са само за еднократна употреба. Всяко останало количество от съдържанието им след употреба трябва да върнете на Вашия лекар или фармацевт с цел правилното им изхвърляне.

### ***Изхвърляне на използваните спринцовки***

Поставете използваните спринцовки в непробиваем контейнер и го дръжте на място, недостъпно за деца.

Изхвърлете непробиваемия контейнер в съответствие с указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Не изхвърляйте използвани спринцовки в кошчето за обикновени битови отпадъци.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

#### **НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кладрибин (с изключение на продукти с показание множествена склероза), научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за екскреция на кладрибин в кърмата от литературата, PRAC счита, че екскреция на кладрибин в кърмата най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация на продукти, съдържащи кладрибин (с изключение на продукти с показание множествена склероза) трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за кладрибин (с изключение на продукти с показание множествена склероза) CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи кладрибин (с изключение на продукти с показание множествена склероза), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба.