

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LITAK 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 2 mg cladribin (2-CdA). Hvert hætteglas indeholder 10 mg cladribin i 5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

LITAK er indiceret til behandling af hårcelleleukæmi

4.2 Dosering og administration

Behandling med LITAK skal igangsættes af en uddannet læge med erfaring i at behandle cancer med kemoterapi.

Dosering

Den anbefalede dosis til hårcelleleukæmi er en enkelt kur med LITAK givet ved subkutan bolusinjektion med en daglig dosis på 0,14 mg/kg legemsvægt i fem på hinanden følgende dage.

Afviselser fra den ovenfor angivne doseringer tilrådes ikke,

Ældre

Erfaring med patienter over 65 år er begrænset. Ældre patienter skal behandles efter individuel vurdering og omhyggelig kontrol af blodtællinger og af nyre- og leverfunktionen. Risikoen gør, at der er behov for vurdering fra sag til sag (se pkt. 4.4).

Patienter med nyre- og leverinsufficiens

Der er ingen data om brugen af LITAK til patienter med svækket nyre- eller leverfunktion. LITAK er kontraindiceret hos patienter med moderat til alvorlig nyresvækkelse (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller moderat til alvorlig leversvækkelse (Child-Pugh-score > 6) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

LITAK er kontraindiceret hos patienter under 18 år (se pkt. 4.3).

Administration

LITAK leveres som en brugsklar injektionsvæske, opløsning. Den anbefalede dosis trækkes op med en sprøjte og injiceres som en subkutan bolusinjektion uden fortynding. LITAK skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration. LITAK skal opvarmes til stuetemperatur før administration.

Selvadministration af patienten

LITAK kan administreres af patienten selv. Patienter skal have relevant instruktion og træning. Indlægssedlen indeholder detaljerede instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning.

Patienter under 18 år.

Patienter med moderat til alvorlig nyresvækkelse (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) eller med moderat til alvorlig leversvækkelse (Child-Pugh-score > 6) (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre myelosuppressive lægemidler.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Cladribin er et antineoplastisk og immunsuppressivt stof, der kan inducere betydelige uønskede, toksiske bivirkninger, som fx myelo- og immunsuppression, langvarig lymfocytopeni og opportunistiske infektioner. Patienter som gennemgår behandling med cladribin, bør overvåges nøje for tegn på hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksiciteter.

Særlig forsigtighed tilrådes og risici/fordele bør nøje evalueres, hvis indgivelse af cladribin overvejes hos patienter med øget infektionsrisiko, manifest knoglemarvssvigt eller –infiltration, myelosuppressive forbehandlinger, såvel som hos patienter med formodet eller manifest nyre- og leverinsufficiens. Patienter med aktiv infektion bør behandles for den tilgrundliggende tilstand inden behandling med cladribin. Selvom anti-infektiv profylakse almindeligvis ikke anbefales, kan det være gavnligt for patienter som er blevet immunokompromitteret inden behandling med cladribin eller for patienter med en forudeksisterende agranulocytose.

Hvis der opstår alvorlig toksicitet, bør lægen overveje at udsætte eller afbryde behandlingen med lægemidlet indtil alvorlige komplikationer forsvinder. I tilfælde af infektioner skal behandling med antibiotika påbegyndes, hvis det er nødvendigt.

Det anbefales at patienter som får cladribin, får bestrålede cellulære blodbestanddele/-produkter for at forebygge transfusionsrelateret graft-versus-host sygdom (Ta-GVHD).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er rapporteret om tilfælde af PML, herunder med dødelig udgang, ved behandling med cladribin. PML blev rapporteret fra 6 måneder til adskillige år efter behandling med cladribin. En sammenhæng med langvarig lymfopeni er rapporteret i adskillige af disse tilfælde. Læger bør overveje PML ved differentialdiagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer.

De foreslåede undersøgelser for PML omfatter neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af rygmarsvæsken for JC-virus (JCV)-dna ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV-test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose. Patienter med formodet PML bør ikke få yderligere behandling med cladribin.

Sekundære maligniteter

Ligesom andre nukleoside analoger, er behandling med cladribin forbundet med myelosuppression og udbredt og langvarig immunsuppression. Behandling med disse stoffer er forbundet med forekomst af sekundære maligniteter. Sekundære maligniteter forventes at forekomme hos patienter med hårcelleleukæmi. Hyppigheden af disse varierer meget, lige fra 2% til 21%. Den største risiko findes 2 år efter diagnose med en median mellem 40 og 66 måneder. Den kumulative hyppighed af sekundære maligniteter er 5%, 10 - 12% og 13-14% henholdsvis 5, 10 og 15 år efter diagnosen hårcelleleukæmi. Efter cladribin varierer forekomsten af sekundære maligniteter fra 0% til 9.5% efter en gennemsnitlig observationsperiode på 2,8 til 8,5 år. Hyppigheden af sekundære maligniteter efter behandling med LITAK var 3,4% hos alle 232 patienter med hårcelleleukæmi, som blev behandlet i løbet af en 10-års periode. Den højeste forekomst af sekundære maligniteter med LITAK var 6,5% efter en gennemsnitlig follow up på 8,4 år. Derfor skal patienter som er blevet behandlet med cladribin, kontrolleres regelmæssigt.

Hæmatologisk toksicitet

I den første måned efter behandling er myelosuppression yderst vigtig, og det kan blive nødvendigt med transfusioner af røde blodlegemer eller trombocytter. Patienter med symptomer på knoglemarvsdepression bør behandles med forsigtighed, da yderligere suppression af knoglemarvsfunktionen bør påregnes. Terapeutiske fordele og risici bør vurderes nøje hos patienter med aktive eller formodede infektioner. Risikoen for alvorlig myelotoksicitet og langvarig immunsuppression er øget hos patienter med sygdomsrelateret knoglemarvsinfiltration eller en tidligere myelosuppressiv behandling. Reduktion af dosis og regelmæssig overvågning af patienter er påkrævet i sådanne tilfælde. Pancytopeni er normalt reversibelt, og intensiteten af knoglemarvsaplasti afhænger af dosis. En øget forekomst af opportunistiske infektioner forventes under, og i 6 måneder efter, behandlingen med cladribin. Grundig og regelmæssig overvågning af perifere blodtællinger er væsentlig under, og i 2 til 4 måneder efter, behandling med cladribin for at påvise potentielle bivirkninger og følgekomplicationer (anæmi, neutropeni, trombocytopeni, infektioner, hæmolyse eller blødninger), og for at vurdere hæmatologisk bedring. Feber af ukendt oprindelse forekommer hyppigt hos patienter, der er behandlet for hårcelleleukæmi, og ses hovedsageligt manifesteret under de første 4 ugers behandling. Årsagen til febertilfælde bør undersøges med relevante laboratorie- og røntgentest. Under en tredjedel af febertilfælde er forbundet med en dokumenteret infektion. I tilfælde af feber, der er relateret til infektioner eller agranulocytose, er behandling med antibiotika indikeret.

Nyre- og leverinsufficiens

Der er ingen data om brugen af LITAK hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Klinisk erfaring er meget begrænset og sikkerheden i forbindelse med brug af LITAK til disse patienter er ikke veletableret (se pkt. 4.3 og 5.2).

Forsigtig behandling er påkrævet hos patienter med kendt eller formodet nyre- eller leverinsufficiens. For alle patienter, der behandles med LITAK, tilrådes periodisk vurdering af nyre- og leverfunktionen som klinisk indikeret.

Ældre

Ældre patienter skal behandles efter individuel vurdering og nøje monitorering af blodtal og nyre- og leverfunktion. Risikoen kræver vurdering fra patient til patient (se pkt. 4.2).

Forebyggelse af tumorlysesyndrom

Hos patienter med en høj tumorbyrde skal profylaktisk behandling med allopurinol til kontrol af serumniveauer for urinsyre, sammen med adækvat eller forhøjet hydrering, påbegyndes 24 timer før starten af kemoterapi. En daglig oral dosis på 100 mg allopurinol anbefales for en periode på 2 uger. I tilfælde med ophobning af serumurinsyre over det normale område kan dosis allopurinol øges til 300 mg/dag.

Fertilitet

Mænd som behandles med cladribin bør frarådes at blive far til et barn i op til 6 måneder efter behandling og at søge rådgivning om nedfrysning af sperma inden behandlingen, fordi der er en mulighed for at behandling med cladribin kan lede til infertilitet (se pkt. 4.6 og 5.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af en potentiel øgning af hæmatologisk toksicitet og knoglemarvssuppression, må cladribin ikke anvendes samtidig med andre myelosuppressive lægemidler. Påvirkning af cladribin på andre antineoplastiske stoffers aktivitet er ikke iagttaget *in vitro* (fx doxorubicin, vincristin, cytarabin, cyclofosfamid) og *in vivo*. En *in vitro* undersøgelse har dog afsløret krydsresistens mellem cladribin og kvælstofsennepegas (klormetin); for cytarabin har en forfatter beskrevet en *in vivo* krydsreaktion uden aktivitetstab.

På grund af lignende intracellulær metabolisme kan krydsresistens med andre nukleoside analoger, som fx fludarabin eller 2'-deoxycoformycin forekomme. Derfor tilrådes indgivelse af nukleoside analoger samtidig med cladribin ikke.

Det er blevet vist at kortikosteroider øger risikoen for alvorlige infektioner, når det bruges i kombination med cladribin, og bør ikke gives samtidig med cladribin.

Da interaktion med lægemidler, som gennemgår intracellulær fosforylering, som fx antivirale stoffer, eller med hæmmere af adenosinoptagelse kan forventes, tilrådes samtidig brug af disse og cladribin ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Cladribin medfører alvorlige medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten. Dyreforsøg og *in vitro* undersøgelser med humane cellerækker har påvist cladribins teratogene og mutagene virkning. Cladribin er kontraindiceret under graviditeten.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 6 måneder efter behandlingen med cladribin. I tilfælde af graviditet under behandling med cladribin skal kvinden informeres om den potentielle fare for fostret.

Amning

Begrænsede data fra sagsrapporter har vist, at cladribin udskilles i human mælk. Mængden er endnu ikke veletableret. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger hos spædbørn, der ammes, er amning kontraindiceret under behandling med cladribin og i 6 måneder efter den sidste dosis cladribin.

Fertilitet

Virkningen af cladribin på fertiliteten er ikke undersøgt i dyr. Et toksicitetsforsøg med cynomolgusaber har imidlertid vist, at cladribin undertrykker modning af hurtigt genererende celler, herunder testikelceller. Virkningen på den humane fertilitet kendes ikke. Antineoplastiske stoffer som cladribin, som påvirker dna, rna og proteinsyntesen, kan forventes at have uønskede virkninger på den humane gametogenese (se pkt. 5.3).

Mænd, som er i behandling med cladribin, skal informeres om ikke at blive far til et barn op til 6 måneder efter behandlingen og søge information om kryokonservering af sæd inden behandlingen på grund af risikoen for infertilitet på grund af behandlingen med cladribin (se pkt. 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

LITAK påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I tilfælde af at bivirkninger med potentiel påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (fx svimmelhed, meget almindelig, eller døsighed, som kan forekomme på grund af anæmi, som er meget almindelig), bør patienter frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé over sikkerhedsprofilen

Meget almindelige bivirkninger, som er iagttaget under de tre mest relevante kliniske forsøg med cladribin hos 279 patienter, som blev behandlet for forskellige indikationer, og hos 62 patienter med hårcelleleukæmi (HCL) var myelosuppression, specielt alvorlig neutropeni (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), alvorlig trombocytopeni (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) og alvorlig anæmi (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), såvel som alvorlig immunsuppression/lymfopeni (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infektioner (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) og feber (op til 64%).

Feber, hvor der er negativ dyrkning, efter behandling med cladribin forekommer hos 10-40% af patienter med hårcelleleukæmi og iagttages sjældent hos patienter med andre neoplastiske sygdomme. Hududslæt (2-31%) er hovedsageligt beskrevet hos patienter med andre samtidigt administrerede lægemidler, der vides at forårsage udslæt (antibiotika og/eller allopurinol). gastrointestinale bivirkninger som kvalme (5-28%), opkastning (1-13%) og diarré (3-12%) såvel som træthed (2-48%), hovedpine (1-23%) og nedsat appetit (1-22%) er rapporteret under behandling med cladribin. Cladribin forårsager sandsynligvis ikke alopecia (skaldethed); mild og kortvarig alopecia i et par dage blev observeret hos 4/523 patienter under behandling, men kunne ikke klart forbindes med cladribin.

Tabel over bivirkninger

Negative reaktioner, som er rapporteret, er angivet i tabellen nedenfor efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighederne er defineret således: Meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hvad angår sværhedsgrad, se teksten under tabellen.

Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelige: infektioner * (fx pneumoni *, septikæmi *)
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelige: sekundære maligniteter * Sjældne: tumorlysesyndrom *
Blod og lymfesystem	Meget almindelige: pancytopeni/myelosuppression *, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, lymfopeni Ikke almindelige: hæmolytisk anæmi * Sjældne: hypereosinofili Meget sjældne: amyloidose
Immunsystemet	Meget almindelige: immunsuppression * Sjældne: graft-versus-host sygdom *
Metabolisme og ernæring	Meget almindelige: nedsat appetit Ikke almindelige: kakeksi
Nervesystemet	Meget almindelige: hovedpine, svimmelhed Almindelige: søvnmangel, angstelse Ikke almindelige: somnolens, paræstesier, apati, polyneuropati, konfusion, ataksi Sjældne: apopleksi, neurologisk besvær med at tale og synke Meget sjældne: depression, epileptisk anfald
Øjne	Ikke almindelige: conjunctivitis Meget sjældne: blefaritis
Hjerte	Almindelige: takykardi, hjertemislyd, hypotension, epistaxis, myokardieiskæmi * Sjældne: Hjerterinsufficiens, atrieflimren, hjertedekompensation
Vaskulære sygdomme	Meget almindelige: purpura, Almindelig: petekkier, blødninger * Ikke almindelige: phlebitis
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelige: unormale åndedrætslyde, unormale brystlyde, hoste Almindelige: kortåndethed, pulmonale interstitielle infiltrater, primært på grund af infektionsætiologi, mukositis Ikke almindelige: faryngitis Meget sjældne: lungeemboli
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelige: kvalme, opkastning, obstipation, diarré Almindelige: gastrointestinal smerte, flatulens Sjældne: ileus
Lever og galdeveje	Almindelige: reversible, oftest milde stigninger i bilirubin og transaminaser Sjældne: leversvigt Meget sjældne: kolecystitis
Hud og subkutane væv	Meget almindelige: udslæt, lokalt eksantem, sveden Almindelige: pruritus, hudsmerte, erytem, urtikaria Sjældne: Stevens-Johnson-syndrom/Lyell-syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelige: myalgi, artralgi, arthritis, knoglesmerte
Nyrer og urinveje	Sjældne: nyreinsufficiens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelige: reaktioner ved injektionsstedet, feber, træthed, kulderystelser, asteni Almindelige: ødemer, utilpashed, smerte

* se beskrivelse nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Ikke-hæmatologiske bivirkninger er almindeligvis milde til moderate i sværhedsgrad. Behandling af kvalme med antiemetika er normalt ikke nødvendigt. Negative reaktioner som er forbundet med hud og subkutan væv er for det meste milde til moderate og kortvarige, og går sædvanligvis over i løbet af en cyklusperiode på 30 dage.

Blodtælling

Da patienter med aktiv hårcelleleukæmi oftest har lave blodtællinger, især lave neutrofiltællinger, har mere end 90% af tilfældene kortvarige alvorlige neutropenier ($< 1,0 \times 10^9/l$). Brugen af hæmatopoietiske vækstfaktorer hverken forbedrer regeneration af neutrofiltællinger eller nedsætter incidensen af feber. Alvorlige trombocytopenier ($< 50 \times 10^9/l$) er iagttaget hos ca. 20% til 30% af alle patienter. Lymfocytopeni, der varer i mange måneder, og immunsuppression med øget risiko for infektioner kan forventes. Regeneration af cytotoxiske T-lymfocytter og naturlige dræberceller forekommer inden for 3 til 12 måneder. En fuldstændig regeneration af T-hjælperceller og B-lymfocytter er forsinket i op til 2 år. Cladribin inducerer en alvorlig og forlænget reduktion af CD4+ og CD8+ T-lymfocytter. For øjeblikket er der ingen erfaring med mulige langvarige konsekvenser af denne immunsuppression.

Infektioner

Alvorlige langvarige lymfocytopenier er sjældent rapporteret, men de kunne dog ikke sættes i forbindelse med sene komplikationer med infektioner. Meget almindelige alvorlige komplikationer, i nogle tilfælde med fatalt resultat er opportunistiske infektioner (fx *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, candida, herpesvirus, cytomegalovirus og atypiske mykobakterier). Fyrre procent af de patienter, der blev behandlet med LITAK ved en dosis på 0,7 mg/kg legemsvægt pr. cyklus, fik infektioner. Disse var i gennemsnit mere alvorlige end de infektioner, der var manifest hos 27 % af alle patienter, der modtager en reduceret dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt pr. cyklus. 43 % af patienter med hårcelleleukæmi oplevede komplikationer med infektion ved standard dosisregime. En tredjedel af disse infektioner skal betragtes som alvorlige (fx septikæmi, pneumoni). Der er rapporteret mindst 10 tilfælde med akut autoimmun hæmolytisk anæmi. Alle patienter blev behandlet med kortikosteroider med succes.

Sjældne alvorlige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger som ileus, alvorlig leversvigt, nyresvigt, hjertesvigt, atrieflimren, hjertedekompensation, apopleksi, neurologiske forstyrrelser af tale og ved synken, tumorlysesyndrom med akut nyresvigt, transfusionsrelateret graft-versus-host sygdom, Stevens-Johnson-syndrom/Lyell-syndrom (toksisk epidermal nekrolyse), hæmolytisk anæmi, hypereosinofili (med erythematøst hududslæt, pruritus og ansigtsødem) er sjældne.

Dødsfald

Størstedelen af lægemiddel-relaterede dødsfald skyldes komplikationer med infektioner. Yderligere sjældne tilfælde med dødelig udgang, som er rapporteret i forbindelse med LITAK-kemoterapi, var sekundær malignitet, cerebrale og kardiovaskulære infarkter, graft-versus-host sygdom forårsaget af adskillige transfusioner af ikke-bestrålet blod, såvel som tumorlysesyndrom med hyperurikæmi, metabolisk acidose og akut nyresvigt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ofte observerede symptomer efter overdosis er kvalme, opkastning, diarré, alvorlig knoglemarvsdepression (herunder anæmi, trombocytopeni, leukopeni og agranulocytose), akut nyresvigt såvel som irreversibel neurologisk toksicitet (paraparese/quadriparese), Guillain-Barré-syndrom og Brown-Séquard-syndrom. Akut, irreversibel neuro- og nefrotoksicitet er beskrevet hos individuelle patienter, der er behandlet med en dosis, som var ≥ 4 gange højere end det anbefalede regime for hårcelleleukæmi.

Der findes ingen speciel antidot. Omgående ophør af behandling, nøje overvågning og igangsættelse af relevante støtteforanstaltninger (blodtransfusioner, dialyse, hæmofiltration, antiinfektionsbehandling, osv.) er den indicerende behandling af en overdosis cladribin. Patienter, der har fået en overdosis cladribin, bør overvåges hæmatologisk i mindst fire uger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Purinanaloger, ATC-kode: L01BB04

Cladribin er en purinnukleosidanalogue, der virker som en antimetabolit. Den enkelte substitution af hydrogen med klorin ved position 2 adskiller cladribin fra dets naturlige modpart 2'-deoxyadenosin og gør molekylet resistent over for deaminering ved adenosin deaminase.

Virkningsmekanisme

Cladribin er et pro-drug, som optages hurtigt i celler efter parenteral indgivelse, og det bliver fosforyleret intracellulært til det aktive nukleotid 2-klorodeoxyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) ved deoxycytidinkinase (dCK). En ophobning af aktivt CdATP iagttages hovedsageligt i celler med en høj dCK aktivitet og en lav deoxynukleotidaseaktivitet, især i lymfocytter og i andre hæmatopoietiske celler. Cytotoksiciteten i cladribin er dosisafhængig. Ikke-hæmatologisk væv synes at være upåvirket, hvilket forklarer den lave forekomst af ikke-hæmatopoietisk toksicitet i cladribin.

Til forskel fra andre nukleosidanalogue er cladribin toksisk i hurtigt prolifererende celler såvel som i hvilende celler. Der blev ikke set nogen cytotoxisk virkning i cellerækker hos massive tumorer. Handlingsmekanismen i cladribin skyldes inkorporeringen af CdATP i dna-streng: Syntesen hos ny dna med celledeling blokeres, og dna-ophelingsmekanismen hæmmes, hvilket resulterer i en ophobning af dna-strengbrud og et fald i NAD- (nikotinamid adenin dinukleotid) og ATP-koncentration, selv i hvilende celler. Desuden hæmmer CdATP reduktasen af ribonukleotid, det enzym, der er ansvarlig for omdannelsen af ribonukleotider til deoxyribonukleotider. Celledød opstår af energiudtømmelse og apoptose.

Klinisk virkning

I den kliniske undersøgelse med subkutan anvendelse af LITAK blev 63 patienter med hårcelleleukæmi (33 nydiagnosticerede patienter og 30 patienter med recidiv eller progressiv sygdom) behandlet. Den samlede responsrate var 97% med langvarig remission, hvor 73% af patienterne stadig havde komplet remission efter fire års opfølgningstid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Cladribin viser fuldstændig biotilgængelighed efter parenteral indgivelse; middelområdet under plasmakoncentrationen kontra tidskurve (AUC) i plasma er sammenlignelig efter kontinuerlig eller intermitterende intravenøs infusion af 2 timers varighed og efter subkutan injektion.

Fordeling

Efter subkutan bolusinjektion af en dosis på 0,14 mg/kg cladribin nås $C_{\max}$ på 91 ng/ml gennemsnitligt efter kun 20 minutter. I en anden undersøgelse, hvor der blev brugt en dosis på 0,10 mg/kg legemsvægt/dag, var den maksimale plasmakonzentration $C_{\max}$ efter uafbrudt intravenøs infusion 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 timer) sammenlignet med 51 ng/ml efter subkutan bolusinjektion ($t_{\max}$: 25 minutter).

Intracellulær koncentration af cladribin overstiger koncentration i plasma med 128 til 375 gange.

Middelvolumenet af fordeling af cladribin er 9,2 l/kg. Plasmaproteinbinding af cladribin udgør gennemsnitligt 25% med en bred interindividuel variation (5-50%).

Biotransformation

Cladribin er et prodrug, som metaboliseres intracellulært, hovedsageligt ved deoxycytidinkinase til 2-klorodeoxyadenosin-5'-monofosfat, som yderligere fosforyliseres til difosfat ved nukleosidmonofosfatkinase og til den aktive metabolit 2-klorodeoxyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) ved nukleosiddifosfatkinase.

Elimination

Farmakokinetiske undersøgelser på mennesker har vist, at plasmakonzentrationskurven for cladribin passer til en 2- eller 3-kompartimentmodel med α - og β -halveringstider på gennemsnitligt hhv. 35 minutter og 6,7 timer. Det biekspontielle fald i serumkoncentrationen af cladribin efter subkutan bolusinjektion kan sammenlignes med eliminationsparametre efter 2 timers intravenøs infusion med en initial og terminal halveringstid på hhv. ca. 2 timer og 11 timer. Den intracellulære retentionstid hos cladribinnukleotider *in vivo* forlænges tydeligt sammenlignet med retentionstider i plasmaet: Halveringstider $t_{1/2}$ på indledningsvist 15 timer og efterfølgende mere end 30 timer blev målt i leukæmiske celler.

Cladribin elimineres hovedsageligt af nyrerne. Nyreekskretion af ikke-metaboliseret cladribin opstår inden for 24 timer og gør rede for hhv. 15% og 18% af dosis efter intravenøs indgivelse af to timers varighed og subkutan indgivelse. Den resterende mængdes skæbne kendes ikke. Den gennemsnitlige plasma-clearance beløber sig til 794 ml/min. efter intravenøs infusion og til 814 ml/min. efter subkutan bolusinjektion ved en dosis på 0,10 mg/kg legemsvægt/dag.

Særlige populationer

Nyre- og leverinsufficiens

Der er ingen tilgængelige undersøgelser med cladribin hos patienter med nyre- eller leversvækkelse (se også pkt. 4.2 og 4.4). Klinisk erfaring er meget begrænset og sikkerheden ved brug af LITAK til disse patienter er ikke veletableret. LITAK er kontraindiceret hos patienter med moderat til alvorlig nyresvækkelse eller med moderat til alvorlig leversvækkelse (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk brug

Brugen af LITAK til børn er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2).

Ældre

Erfaring med patienter, der er ældre end 65 år er begrænset. Ældre patienter bør behandles efter individuel vurdering og under grundig overvågning af blodtællinger og nyre- og leverfunktionen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Cladribin er moderat akut toksisk for mus, med en LD_{50} på 150 mg/kg ved intraperitoneal indgivelse.

I en 7 til 14-dages undersøgelse med kontinuerlig intravenøs infusion hos cynomolgus-aber, var målorganerne immunsystemet ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), knoglemarv, hud, slimhinder, nervesystem og testikler ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) og nyrer (≥ 1 mg/kg/dag). Medmindre de var fatale, var indikationerne, at de fleste eller alle af disse virkninger ville være langsomt reversible efter ophør af eksponering.

Cladribin er teratogen hos mus (ved doser på 1,5-3,0 mg/kg/dag, givet på gestationsdag 6-15). Virkninger på sternal ossifikation blev set ved 1,5 og 3,0 mg/kg/dag. Forøgede resorptioner, formindsket kuldstørrelse, formindsket fostervægt og forøgede misdannelser af fostrets hoved, krop og vedhæng blev iagttaget ved 3,0 mg/kg/dag. Hos kaniner er cladribin teratogen ved doser på 3,0 mg/kg/dag (givet på gestationsdag 7-19). Ved denne dosis blev der iagttaget alvorlig anomalier på lemmer såvel som et signifikant fald i den gennemsnitlige fostervægt. Formindsket ossifikation blev iagttaget ved 1,0 mg/kg/dag.

Carcinogenese/mutagenese

Langtidsundersøgelser af dyr for at vurdere cladribins carcinogene potentiale er ikke blevet udført. På baggrund af tilgængelige data kan der ikke laves nogen vurdering af cladribins carcinogene risiko hos mennesker.

Cladribin er et cytotoxisk lægemiddel, som er mutagen for dyrkede pattedyrceller. Cladribin inkorporeres i dna-streng og hæmmer dna-syntese og -vedligeholdelse. Udsættelse for cladribin forårsager dna-fragmentation og celledød i forskellige normale og leukæmiske celler og cellelinier ved koncentrationer på 5 nM til 20 µM.

Fertilitet

Cladribins effekt på fertiliteten er ikke blevet undersøgt hos dyr. En toksicitetsundersøgelse udført med cynomolgus-aber har vist, at cladribin undertrykker modning af hurtigt genererende celler, herunder testikelceller. Effekten på mennesket fertilitet kendes ikke. Antineoplastiske stoffer, som fx cladribin, som griber forstyrrende ind i dna-, rna- og proteinsyntese, kan forventes at have en negativ effekt på menneskelig gametogenese (se pkt. 4.4 og 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

LITAK må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningen forebygger risikoen for mikrobiologisk kontaminering, skal produktet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og betingelser under brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (ved 2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml type I glas hætteglas med gummiprop (bromobutyl) og flip-off aluminiumslåg .

Pakninger indeholder 1 eller 5 hætteglas med hver 5 ml opløsning. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Procedurer for korrekt håndtering og destruktion af antineoplastiske lægemidler skal anvendes. Cytotoksiske lægemidler skal omgås med forsigtighed. Undgå at gravide kommer i kontakt med midlet.

Brug af engangshandsker og beskyttelsestøj anbefales under håndtering og indgivelse af LITAK. Hvis LITAK kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skylles området straks med rigelige mængder vand.

Parenterale lægemidler skal undersøges visuelt for partikelrester og misfarvning inden indgivelse.

Hætteglassene er til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14/04/2004
Dato for seneste fornyelse: 27/03/2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oplyse Europa-Kommissionen om markedsføringsplanen for det lægemiddel, der er godkendt i henhold til denne beslutning.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (PAKKE MED 1 HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LITAK 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
cladribin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 2 mg cladribin.
10 mg/5 ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumklorid, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas indeholdende 5 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lægemidlet er cytotoxisk. Særlige forholdsregler ved håndtering (se indlægsseddel)

Til engangsbrug

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/275/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (PAKKE MED 5 HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LITAK 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
cladribin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 2 mg cladribin.
10 mg/5 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumklorid, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 hætteglas indeholdende 5 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lægemidlet er cytotoxisk. Særlige forholdsregler ved håndtering.(se indlægsseddel)

Til engangsbrug

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/275/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

LITAK 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
cladribin
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 mg/5 ml

6. ANDET

Cytotoksisk

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

LITAK 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning cladribin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge LITAK
3. Sådan skal De bruge LITAK
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

LITAK indeholder det aktive stof cladribin. Cladribin er et cytostatisk middel. Det påvirker væksten af ondartede (kankrøse) hvide blodlegemer, som spiller en rolle ved hårcelleleukæmi. LITAK anvendes til behandling af denne sygdom.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge LITAK

Brug ikke LITAK

- hvis De er allergisk over for cladribin eller et af de øvrige indholdsstoffer i LITAK (angivet i punkt 6)
- hvis De er gravid eller ammer
- hvis De er under 18 år gammel,
- hvis De har moderat til alvorligt nedsat nyre- eller leverfunktion
- hvis De bruger anden medicin, som påvirker produktionen af hvide blodlegemer i knoglemarven (myelosuppression).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger LITAK.

Hvis De oplever følgende, når som helst under eller efter Deres behandling, skal De øjeblikkeligt **kontakte Deres læge eller sygeplejerske:**

Sløret syn, synstab, dobbeltsyn, talebesvær, svækkelse af en arm eller et ben, ændring af den måde, De går på, eller problemer med at holde balancen, vedvarende følelsesløshed, nedsat føleevne, tab af føleevne, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse reaktioner kan være symptomer på en **alvorlig og potentielt dødelig hjernelidelse**, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Hvis De havde disse symptomer før behandlingen med cladribin, skal De **fortælle det til lægen**, hvis De oplever en ændring af dem.

Fortæl det til lægen, hvis de har eller har haft:

- lever- eller nyreproblemer
infektioner
 - hvis de lider af en infektion, skal den behandles, inden De begynder at bruge LITAK.
 - hvis De opdager nogen tegn på infektion (som fx influenzalignende symptomer eller feber) under eller efter behandlingen med LITAK, skal De informere Deres læge med det samme.
- feber

Inden De starter på behandlingen med LITAK, og under selve behandlingen, vil De regelmæssigt få taget blodprøver for at kontrollere, om det er sikkert for Dem at fortsætte med behandlingen. Deres læge beslutter måske, at De skal have blodtransfusioner for at forbedre niveauet af blodlegemer. Desuden vil det blive kontrolleret, om Deres lever og nyrer fungerer rigtigt. ,

Hvis De ønsker at blive far til et barn, skal De fortælle det til Deres læge, inden behandlingen med LITAK begynder. De bør ikke blive far til et barn under behandlingen og op til 6 måneder efter behandling med LITAK. Deres læge kan måske rådgive Dem om muligheden for nedfrysning af sperma (kryokonservering).

Brug af anden medicin sammen med LITAK

Fortæl det altid til lægen, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. De skal i særdeleshed fortælle det til Deres læge, hvis de bruger medicin, som indeholder:

- kortikosteroider, som er almindelige ved behandling af betændelse
- antivirale midler, som anvendes til behandling af virusinfektioner

De må IKKE bruge LITAK sammen med andre lægemidler, som påvirker produktionen af blodlegemer i knoglemarven (myelosuppression).

Graviditet og amning

De må ikke bruge LITAK, hvis De er gravid. De skal anvende passende antikonceptionsmidler under behandlingen og i mindst seks måneder efter den sidste dosis LITAK. Hvis De bliver gravid under behandlingen, skal De omgående kontakte Deres læge.

De må ikke amme, mens De får behandling med LITAK og i mindst seks måneder efter den sidste dosis LITAK.

Trafik- og arbejdssikkerhed

LITAK påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis De føler Dem døsig, hvilket kan ske på grund af et fald i antallet af røde blodlegemer på grund af behandlingen med LITAK, eller svimmel, bør De ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal De bruge LITAK

Brug altid LITAK nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Deres læge vil udregne den dosis, De skal have, efter Deres legemsvægt og forklare behandlingsplanen i detaljer. Den anbefalede daglige dosis er 0,14 mg pr. kg legemsvægt i fem på hinanden følgende dage (enkelt behandlingsforløb).

LITAK skal indsprøjtes under huden (subkutan injektion) på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Hvis De selv indsprøjter LITAK, skal De først have tilstrækkelig instruktion af Deres læge eller sygeplejerske. De finder en detaljeret vejledning i indsprøjtning til sidst i denne indlægsseddel.

De kan også få et supplerende lægemiddel, som indeholder det aktive stof allopurinol, for at nedsætte et forhøjet urinsyre niveau.

Hvis De har brugt for meget LITAK

Hvis De indsprøjter en forkert dosis, skal De straks fortælle det til lægen.

Hvis De har glemt at bruge LITAK

De må ikke indsprøjte en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis de springer indsprøjtingen af en dosis over, skal De straks fortælle det til lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

LITAK kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis De har en eller flere af følgende symptomer under eller efter behandling med LITAK:

- tegn på infektioner (som fx influenzalignende symptomer)
- feber

Det kan ikke udelukkes, at den ondartede (cancer)-sygdom kommer igen. Det betyder, at risikoen for, at De udvikler en ondartet sygdom i fremtiden, er lidt højere end for raske mennesker. Denne let forhøjede risiko kan skyldes hårcelleleukæmi eller behandlinger, som anvendes til behandling af sygdommen, inklusive LITAK.

De følgende bivirkninger kan forekomme:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Infektioner.
- Feber.
- Lavt antal af visse hvide blodceller (neutrofiler og lymfocytter) og blodplader i blodprøver.
- Lavt antal røde blodlegemer, som kan medføre anæmi (blodmangel) med symptomer som træthed og døsighed.
- Nedsat immunforsvar.
- Hovedpine, svimmelhed.
- Unormale åndedrætslyde, unormale brystlyde, hoste.
- Kvalme, opkastning, forstoppelse og diaré.
- Hududslæt, hævelse, rødme samt ømhed omkring injektionsstedet, svedafsondring. Hudreaktioner er som regel lette til moderate og forsvinder normalt i løbet af få dage.
- Træthed, kuldegysninger, nedsat appetit.
- Svaghed/afmatning.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Den ondartede (cancer-) sygdom opstår igen.
- Lavt antal blodplader, hvilket kan forårsage usædvanlige blødninger (for eksempel næseblod eller blødninger i huden).
- Søvnløshed, angst.
- Øget hjerterytme, unormal hjertelyd, lavt blodtryk, nedsat blodforsyning til hjertemusklen.
- Kortåndethed, hævet lungevæv på grund af infektion, betændelse i mund og tunge.
- Smerter i underlivet og store mængder luft i mave og tarme/indvolde, for det meste lette stigninger i laboratoriemålte leverværdier (bilirubin, transaminase), som falder til normale værdier, når behandlingen er afsluttet.
- Kløe, kløende udslæt (nældefeber), rødme af huden og smerter i huden.
- Hævelser i vævet (ødemer), følelse af utilpashed, smerter (muskelsmerter, ledsmerter og knoglesmerter).

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Anæmi, som skyldes destruktion af røde blodlegemer.
- Søvnløshed, følelsesløshed og prikken i huden, svækkelse, inaktivitet, lidelse i det perifere nervesystem, forvirring, nedsat evne til at koordinere bevægelser.
- Øjenbetændelse.
- Ondt i halsen.
- Årebetændelse.
- Stort vægttab.

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1,000 personer)

- Nedsat leverfunktion.
- Nedsat nyrefunktion.
- Komplikationer forårsaget af cancerbehandling på grund af nedbrydning af cancerceller.
- Afstødningsrespons på blodtransfusioner.
- Øget antal af hvide blodlegemer (eosinofiler).
- Slagtilfælde.
- Besvær med at tale og synke.
- Hjertesvigt.
- Unormal hjerterytme.
- Hjertet kan ikke opretholde tilstrækkelig blodcirkulation.
- Forstoppelse.
- Alvorlig allergisk reaktion (Stevens-Johnson-syndrom eller Lyell-syndrom).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10,000 personer)

- Depression, epileptisk anfald.
- Hævelse af øjenlåget.
- Blodprop i lungen.
- Betændelse i galdeblæren.
- Nedsat organfunktion på grund af stor mængde af et specifikt stof produceret af kroppen (et glycoprotein).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Må ikke nedfryses.

Brug ikke LITAK efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og den ydre karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Medmindre åbningen fra et mikrobielt synspunkt udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering, skal produktet anvendes straks efter åbningen. Hvis medicinen ikke anvendes straks, skal brugeren sørge for at opbevare LITAK som angivet ovenfor.

Brug ikke LITAK, hvis hætteglasset er beskadiget, eller opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LITAK indeholder:

- Aktivt stof: cladribin. Hvert hætteglas indeholder 2 mg cladribin. Hvert hætteglas indeholder 10 mg cladibrine i 5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumklorid, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

LITAK fås i hætteglas, som indeholder 5 ml klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser på 1 eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

VEJLEDNING I INDSPRØJTNING

Dette afsnit indeholder information om, hvordan man giver en indsprøjtning med LITAK. Det er vigtigt, at De ikke prøver at give Dem selv en indsprøjtning, medmindre De er blevet instrueret i dette af Deres læge eller sygeplejerske. Deres læge fortæller Dem, hvor meget LITAK, De skal bruge, og hvor ofte og hvornår De skal have en indsprøjtning. LITAK skal sprøjtes ind i vævet lige under huden (subkutan injektion). Hvis De har spørgsmål om indsprøjtningen, skal De bede lægen eller sygeplejersken om hjælp.

LITAK er et celledræbende (cytotoksisk) middel og skal derfor håndteres med forsigtighed. Når patienten ikke selv indsprøjter LITAK, anbefales det at bruge engangshandsker og beskyttende beklædning under håndtering og indgivelse af LITAK. Hvis LITAK kommer i kontakt med huden eller øjnene, skal de berørte områder straks skylles med rigelige mængder vand. Gravide kvinder skal undgå kontakt med LITAK.

Hvad skal jeg bruge til indsprøjtningen?

For at give Dem selv en subkutan indsprøjtning skal De bruge følgende:

- Et hætteglas LITAK (eller to hætteglas, hvis De skal indsprøjte mere end 5 ml),
Brug ikke hætteglas, som er beskadigede. Brug ikke hætteglasset med LITAK, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.
- en steril sprøjte (fx en 10 ml LUER-sprøjte),
- en steril kanylen (fx 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾’’),
- renseservietter,
- en beholder som ikke kan stikkes hul i, til at smide de brugte sprøjter væk i.

Hvad skal jeg gøre før jeg giver mig selv en subkutan indsprøjtning med LITAK?

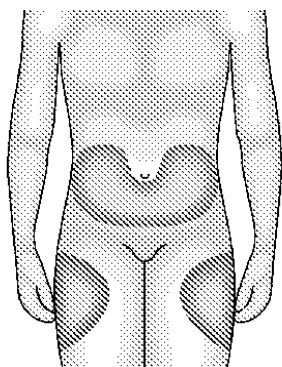
1. Før indsprøjtning skal LITAK have lov til at opnå stuetemperatur.
2. Vask hænderne grundigt.
3. Find et behageligt sted med god belysning og stil alt så du kan nå det.

Hvordan gør jeg en indsprøjtning klar?

Før du indsprøjter LITAK, skal du gøre det følgende:

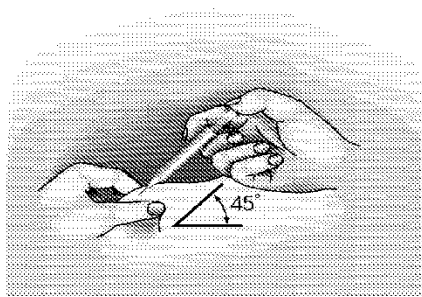
1. Fjern det røde beskyttelseslåg fra LITAK-hætteglasset. Undgå at fjerne hætteglassets gummiprop. Rens hætteglassets gummitop med en renseserviet. Tag sprøjten ud af indpakningen uden at røre ved spidsen af sprøjten. Tag kanylen ud af indpakningen og sæt den godt fast på spidsen af sprøjten. Fjern kanylens beskyttelseskappe uden at røre kanylen.
2. Pres kanylen ned gennem hætteglassets gummiprop og vend hætteglasset og sprøjten på hovedet. Vær sikker på at spidsen af kanylen er nede i opløsningen.
3. Træk den rigtige mængde LITAK ned i sprøjten ved at trække stemplet ud (din læge vil oplyse dig om hvor mange ml LITAK du skal indsprøjte).
4. Træk kanylen ud af hætteglasset.
5. Vær sikker på at der ikke er noget luft i sprøjten; vend kanylen opad og tryk luften ud.
6. Kontroller at du har den rigtige mængde.
7. Injicer med det samme.

Hvor skal jeg give mig selv indsprøjtningen?



De bedste steder at foretage en indsprøjtning på sig selv er vist her: det øverste af lårene og bugen, undtaget området rundt om navlen. Hvis andre foretager indsprøjtningen, kan de også bruge den ydre del af overarmene eller ballerne.

Hvordan giver jeg mig selv indsprøjtningen?



1. Desinficer huden med en renseserviet, vent på at området tørrer og tryk huden sammen med tommelfingeren og pegefingeren uden at klemme det.
2. Put kanylen helt ind i huden i en vinkel på omkring 45°, som vist på billedet.
3. Træk lidt i stemplet for at kontrollere at der ikke er gået hul på et blodkar. Hvis du ser blod i sprøjten, tag kanylen ud og stik den ind et andet sted.
4. Sprøjt væsken langsomt og jævnt ind i løbet af cirka et minut, mens du holder huden trykket sammen.
5. Efter at du har sprøjtet væsken ind, fjernes kanylen.
6. Smid sprøjten væk i en beholder, der ikke kan prikkes hul i. Brug en ny sprøjte og kanyle til den næste indsprøjtning. Hætteglassene er kun til engangsbrug. Hvis der er noget tilbage, bør du aflevere det til din læge eller apotekspersonalet, så det kan blive bortskaffet på passende måde.

Bortskaffelse af brugte sprøjter

Smid brugte sprøjter væk i en beholder, der ikke kan prikkes hul i. Opbevar beholderen utilgængeligt for børn.

Beholderen bortskaffes efter lægens, sygeplejersken eller apotekspersonalets instrukser.

Undgå at smide brugte sprøjter i det almindelige husholdningsaffald.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for cladribin (bortset fra præparater til indikationen multipel sklerose) er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om udskillelsen af cladribin i human mælk fra litteraturen, anser PRAC det for at være en i det mindste rimelig sandsynlighed, at cladribin udskilles i human mælk. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder cladribin (bortset fra præparater til indikationen multipel sklerose), skal ændres i henhold hertil.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for cladribin (bortset fra præparater til indikationen multipel sklerose) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende cladribin (bortset fra præparater til indikationen multipel sklerose) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres.