

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ενέσιμο διάλυμα 2 mg/ml LITAK

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2 mg κλαδριβίνης (2-CdA). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης σε 5 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LITAK ενδείκνυται για τη θεραπεία λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με LITAK θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού με πείρα στην αντικαρκινική χημειοθεραπεία.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων είναι μία μόνο συνεδρία με LITAK χορηγούμενη υποδορίως ένεση εφόδου με ημερήσια δόση 0,14 mg/kg επί 5 συνεχείς ημέρες.

Οι αποκλίσεις από τη δοσολογία που δηλώνεται παραπάνω δεν συνιστώνται.

#### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για ασθενείς άνω των 65 ετών. Για τη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιείται μεμονωμένη αξιολόγηση και στενή παρακολούθηση του αριθμού των αιμοσφαιρίων καθώς και της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Απαιτείται αξιολόγηση των κινδύνων ανάλογα με την περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του LITAK σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Το LITAK αντενδείκνυται για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 50$  ml/min) ή με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh  $> 6$ ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το LITAK αντενδείκνυται για ασθενείς κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Τρόπος χορήγησης

Το LITAK παρέχεται ως έτοιμο για χρήση ενέσιμο διάλυμα. Η συνιστώμενη δόση λαμβάνεται απευθείας με σύριγγα και ενίεται ως υποδόρια ένεση εφόδου χωρίς αραίωση. Το LITAK πρέπει να επιθεωρείται με το μάτι για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LITAK πρέπει να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

*Αυτοχορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή*

Το LITAK μπορεί να αυτοχορηγηθεί από τον ίδιο τον ασθενή. Στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οι κατάλληλες οδηγίες και εκπαίδευση. Λεπτομερείς οδηγίες περιέχονται στο Φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και γαλουχία.

Ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 50$  ml/min) ή μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh  $\geq 6$ ) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Παράλληλη χρήση με άλλα μυελοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η κλαδριβίνη είναι μια αντινεοπλασματική και ανοσοκατασταλτική ουσία η οποία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυελο- και ανοσοκαταστολή, μακροχρόνια λεμφοπενία, και περιστασιακές λοιμώξεις. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κλαδριβίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις αιματολογικών και μη αιματολογικών τοξικοτήτων.

Συνιστάται ιδιαίτερη προφύλαξη και αξιολόγηση των κινδύνων/οφελών εάν εξετάζεται η χορήγηση κλαδριβίνης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, εκδηλώσεις βλάβης του μυελού των οστών ή διήθηση, μυελοκατασταλτικές προ-θεραπείες, καθώς και σε ασθενείς με υποψία ή εκδήλωση νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με ενεργή λοίμωξη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για την υφέρπουσα πάθηση πριν λάβουν θεραπεία με κλαδριβίνη. Αν και η αντιλοιμώδης προφύλαξη δεν συνιστάται σε γενικές γραμμές, μπορεί να αποδειχτεί ευεργετική σε ανοσοκατασταλθέντες ασθενείς πριν από τη θεραπεία με κλαδριβίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό ακοκκιοκυτταραιμίας.

Εάν παρουσιαστεί σοβαρή τοξικότητα, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο καθυστέρησης ή διακοπής της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν ώστε να υποχωρήσουν οι σοβαρές επιπλοκές. Σε περίπτωση λοιμώξεων, θα πρέπει να ξεκινήσει αντιβιοτική θεραπεία όπως απαιτείται.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν κλαδριβίνη συνιστάται η λήψη ακτινοβολημένων συστατικών/προϊόντων αίματος για να αποτραπεί ο κίνδυνος νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή σχετιζόμενος με μετάγγιση (Ta-GVHD).

#### **Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)**

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ΠΠΛ με την κλαδριβίνη, μεταξύ άλλων περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση. Η ΠΠΛ αναφέρθηκε 6 μήνες έως και αρκετά χρόνια μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη. Σε αρκετά από αυτά τα περιστατικά έχει αναφερθεί συσχετισμός με παρατεταμένη λεμφοπενία. Οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο ΠΠΛ στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης για τους ασθενείς με νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές ενδείξεις ή συμπτώματα.

Η προτεινόμενη αξιολόγηση για την ΠΠΛ περιλαμβάνει νευρολογική γνωμάτευση, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για το DNA του ιού John Cunningham (JC) μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή βιοψία εγκεφάλου με εξέταση για τον ιό JC. Το αρνητικό αποτέλεσμα στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης του ιού JC δεν αποκλείει την ύπαρξη ΠΠΛ. Ελλείψει εναλλακτικής διάγνωσης, μπορεί να απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση και αξιολόγηση. Οι ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν υπόνοιες ΠΠΛ δεν πρέπει να λαμβάνουν περαιτέρω θεραπεία με κλαδριβίνη.

#### Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανάλογα νουκλεοσιδίου, η θεραπεία με κλαδριβίνη συνδέεται με τη μυελοκαταστολή και τη βαρεία και μακροχρόνια ανοσοκαταστολή. Η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες συνδέεται με την εμφάνιση δευτεροπαθών κακοηθειών. Η εμφάνιση δευτεροπαθών κακοηθειών είναι αναμενόμενη σε ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων. Η συχνότητά τους ποικίλλει σημαντικά και κυμαίνεται μεταξύ 2% έως 21%. Ο κίνδυνος κορυφώνεται 2 χρόνια μετά τη διάγνωση με μέση τιμή μεταξύ 40 και 66 μηνών. Οι αθροιστικές συχνότητες των δευτεροπαθών κακοηθειών είναι 5%, 10-12% και 13-14% μετά από 5, 10 και 15 χρόνια αντίστοιχα, μετά τη διάγνωση της λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων. Μετά τη χρήση κλαδριβίνης, η συχνότητα των δευτεροπαθών κακοηθειών κυμαίνεται από 0% έως 9,5% μετά από μέση περίοδο παρατήρησης 2,8 έως 8,5 χρόνια. Η συχνότητα των δευτεροπαθών κακοηθειών μετά από θεραπεία με LITAK ήταν 3,4% και στους 232 ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για διάστημα 10 ετών. Η υψηλότερη συχνότητα δευτεροπαθών κακοήθειας μετά από χρήση LITAK ήταν 6,5% μετά από μέση περίοδο παρακολούθησης 8,4 ετών. Επομένως, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλαδριβίνη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

#### Αιματολογική τοξικότητα

Κατά τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία, η μυελοκαταστολή είναι ιδιαίτερα αισθητή και ενδέχεται να χρειαστούν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς με συμπτώματα καταστολής του μυελού των οστών θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή, εφόσον πρέπει να αναμένεται περαιτέρω καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών. Οι θεραπευτικοί κίνδυνοι και τα οφέλη θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά σε ασθενείς με ενεργές ή πιθανές λοιμώξεις. Ο κίνδυνος οξείας μυελοτοξικότητας και μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής είναι αυξημένος σε ασθενείς με παθολογική διήθηση του μυελού των οστών ή προηγούμενη μυελοκατασταλτική θεραπεία. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται μείωση της δόσης και τακτική παρακολούθηση του ασθενή. Η παγκυτοπενία συνήθως είναι αναστρέψιμη και η ένταση της απλασίας του μυελού των οστών είναι δοσοεξαρτώμενη. Αναμένεται αύξηση στη συχνότητα περιστασιακών μολύνσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για 6 μήνες μετά αυτήν. Η προσεκτική και τακτική παρακολούθηση του αριθμού περιφερικών αιμοσφαιρίων είναι σημαντική κατά τους 2 με 4 μήνες μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη για να εντοπίζονται ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και παρεπόμενες επιπλοκές (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, μολύνσεις, αιμόλυση ή αιμορραγίες), και για να παρακολουθείται η αιματολογική ανάκαμψη. Πυρετός άγνωστης προέλευσης σημειώνεται συχνά σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία για λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και εκδηλώνεται κυρίως κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας. Η προέλευση πυρετικών επεισοδίων θα πρέπει να ερευνάται με κατάλληλα εργαστηριακά και ακτινολογικά τεστ. Λιγότερο από το ένα τρίτο πυρετικών επεισοδίων συνδέονται με τεκμηριωμένη λοίμωξη. Σε περίπτωση πυρετού που σχετίζεται με λοιμώξεις ή ακοκκιοκυτταραιμία ενδείκνυται αντιμικροβιακή θεραπεία.

#### Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση LITAK σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Η κλινική εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη και η ασφάλεια του LITAK σ' αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Απαιτείται προσεκτική θεραπεία σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Για όλους τους ασθενείς που κάνουν θεραπεία με LITAK, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Ηλικιωμένοι

Για τη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιείται μεμονωμένη αξιολόγηση και στενή παρακολούθηση του αριθμού των αιμοσφαιρίων καθώς και της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Απαιτείται αξιολόγηση των κινδύνων ανάλογα με την περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2).

### Πρόληψη του συνδρόμου λύσεως όγκου

Σε ασθενείς με υψηλή επιβάρυνση όγκου, η προληπτική θεραπεία με αλλοπουρινόλη για τον έλεγχο των επιπέδων ουρού του ουρικού οξέος καθώς και επαρκή ή αυξημένη ενυδάτωση, θα πρέπει να ξεκινά 24 ώρες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Συνιστάται ημερήσια δόση από το στόμα 100 mg αλλοπουρινόλης για περίοδο 2 εβδομάδων. Σε περίπτωση συσσώρευσης του ουρικού οξέος του ουρού πάνω από τις φυσιολογικές τιμές, η δόση αλλοπουρινόλης μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg/ημέρα.

### Γονιμότητα

Σε άντρες που έλαβαν θεραπεία με κλαδριβίνη πρέπει να συνιστάται να αποφύγουν την τεκνοποιία έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν ειδικό για διατήρηση κατεψυγμένου σπέρματος πριν από τη θεραπεία λόγω του ενδεχομένου στειρότητας μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Λόγω πιθανής αύξησης της αιματολογικής τοξικότητας και καταστολής του μυελού των οστών, η κλαδριβίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται παράλληλα με άλλα μυελοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Επίδραση της κλαδριβίνης σε άλλες αντινεοπλασματικές ουσίες δεν έχει παρατηρηθεί *in vitro* (π.χ. δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, κυταραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη) και *in vivo*. Ωστόσο, μια μελέτη *in vitro*, αποκάλυψε διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της κλαδριβίνης και της αζωτούχου μουστάρδας (μεχλωραιθαμίνη). Όσον αφορά τη κυταραβίνη, ένας ερευνητής περιέγραψε μία *in vivo* διασταυρούμενη αντίδραση χωρίς απώλεια δραστηριότητας.

Λόγω παρόμοιου ενδοκυτταρικού μεταβολισμού, μπορεί να προκύψει διασταυρούμενη αντίδραση με άλλα ανάλογα νουκλεοσιδίου, όπως φλουδαραβίνη ή 2'-δεοξυκοφορμυκίνη. Συνεπώς, η χορήγηση της κλαδριβίνης παράλληλα με άλλα ανάλογα νουκλεοσιδίου δεν συνιστάται.

Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με κλαδριβίνη, και δεν θα πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με κλαδριβίνη.

Καθώς ενδέχεται να προκύψει αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που υπόκεινται ενδοκυτταρική φωσφορυνλίωση, όπως οι αντιιικοί παράγοντες, ή με αναστολείς λήψης αδενοσίνης, δεν συνιστάται παράλληλη χρήση τους με την κλαδριβίνη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Η κλαδριβίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα και *in vitro* μελέτες με ανθρώπινα κύτταρα απέδειξαν την ικανότητα τερατογόνου και μεταλλαξιογόνου δράσης της κλαδριβίνης. Η κλαδριβίνη αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση κλαδριβίνης. Σε περίπτωση κύησης κατά τη θεραπεία με κλαδριβίνη, η γυναίκα θα πρέπει να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο στο έμβρυο.

### Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα από αναφορές περιπτώσεων έχουν δείξει ότι η κλαδριβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ποσότητα δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα επαρκώς. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν, η γαλουχία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση κλαδριβίνης.

### Γονιμότητα

Οι επιπτώσεις της κλαδριβίνης στη γονιμότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ζώα. Ωστόσο, μια μελέτη τοξικότητας που διεξάχθηκε σε πιθήκους cynomolgus έδειξε ότι η κλαδριβίνη καταστέλλει την ωρίμανση κυττάρων ταχείας παραγωγής, καθώς και των ορχικών κυττάρων. Η επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη. Οι αντινεοπλασματικές ουσίες, όπως π.χ. η κλαδριβίνη, που παρεμβαίνουν στο DNA, στο RNA και την πρωτεϊνική σύνθεση, ίσως αναμένεται να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με κλαδριβίνη πρέπει να συνιστάται να αποφύγουν την τεκνοποιία έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να συμβουλευτούν ειδικό για διατήρηση κατεψυγμένου σπέρματος πριν από τη θεραπεία λόγω του ενδεχομένου στειρότητας μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το LITAK έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε περίπτωση εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να επηρεάσουν τις επιδόσεις του ασθενή (π.χ. ζάλη, πολύ συχνή, ή υπνηλία, η οποία μπορεί να εμφανιστεί λόγω αναιμίας, η οποία είναι πολύ συχνή), συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τις τρεις πιο σχετικές κλινικές δοκιμές με την κλαδριβίνη σε 279 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για διάφορες ενδείξεις και σε 62 ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων (HCL) ήταν μυελοκαταστολή, ιδιαίτερα σοβαρή ουδετεροπενία (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), σοβαρή θρομβοκυτοπενία (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) και σοβαρή αναιμία (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), καθώς και σοβαρή ανοσοκαταστολή/λεμφοπενία (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), λοιμώξεις (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) και πυρετός (έως 64%).

Ο αρνητικός σε καλλιέργεια πυρετός μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη εκδηλώνεται σε 10-40% των ασθενών με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και σπάνια παρατηρείται σε ασθενείς με άλλες νεοπλασματικές ανωμαλίες. Δερματικά εξανθήματα (2-31%) περιγράφονται σε ασθενείς με άλλα συγχρόνως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν εξάνθημα (αντιβιοτικά ή/και αλλοπουρινόλη). Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία (5-28%), έμετος (1-13%), και διάρροια (3-12%) καθώς και κόπωση (2-48%), κεφαλαλγία (1-23%), και μειωμένη όρεξη (1-22%) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη. Η κλαδριβίνη δεν προκαλεί αλωπεκία. Παρατηρήθηκαν μόνον περιστατικά ήπιας και παροδικής αλωπεκίας για λίγες μέρες σε 4/523 ασθενείς κατά τη θεραπεία, χωρίς ωστόσο σαφή συσχετισμό με τη χρήση κλαδριβίνης.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα. Η συχνότητά τους ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για τη σοβαρότητά τους, δείτε το κείμενο που ακολουθεί μετά τον πίνακα.

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                              | Πολύ συχνές: λοιμώξεις * (π.χ. πνευμονία *, σηψαιμία *)                                                                                                                                                                                                          |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | Συχνές: δευτεροπαθείς κακοήθειες *<br>Σπάνιες: σύνδρομο λύσεως όγκου *                                                                                                                                                                                           |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                                | Πολύ συχνές: πανκυτταροπενία/μυелоκαταστολή *, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λεμφοπενία<br>Όχι συχνές: αιμολυτική αναιμία *<br>Σπάνιες: υπερηωσινοφιλία<br>Πολύ σπάνιες: αμυλοείδωση                                                                      |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                                | Πολύ συχνές: ανοσοκαταστολή *<br>Σπάνιες: νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή *                                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                                              | Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη<br>Όχι συχνές: καχεξία                                                                                                                                                                                                               |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                                      | Πολύ συχνές: κεφαλαλγία, ζαλάδα<br>Συχνές: αϋπνία, άγχος<br>Όχι συχνές: υπνηλία, παραισθησία, λήθαργος, πολυνευροπάθεια, σύγχυση, αταξία<br>Σπάνιες: αποπληξία, νευρολογικές διαταραχές στην ομιλία και την κατάποση<br>Πολύ σπάνιες: κατάθλιψη, κρίση επιληψίας |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                                                   | Όχι συχνές: επιπεφυκίτιδα<br>Πολύ σπάνιες: βλεφαρίτιδα                                                                                                                                                                                                           |
| Καρδιακές διαταραχές                                                                    | Συχνές: ταχυκαρδία, καρδιακό φύσημα, υπόταση, επίσταξη, μυοκαρδιακή ισχαιμία *<br>Σπάνιες: καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπαρκής αντιρρόπηση                                                                                                |
| Αγγειακές διαταραχές                                                                    | Πολύ συχνές: πορφύρα<br>Συχνές: πετέχειες, αιμορραγίες *<br>Όχι συχνές: φλεβίτιδα                                                                                                                                                                                |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου                | Πολύ συχνές: μη φυσιολογικοί αναπνευστικοί ήχοι, μη φυσιολογικοί πνευμονικοί ήχοι, βήχας<br>Συχνές: λαχάνιασμα, πνευμονικά διάμεσα διηθήματα κυρίως λόγω λοιμώδους αιτιολογίας, βλεννογονίτιδα<br>Όχι συχνές: φαρυγγίτιδα<br>Πολύ σπάνιες: πνευμονική εμβολή     |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                                           | Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια<br>Συχνές: γαστρεντερικό άλγος, τυμπανισμός<br>Σπάνιες: ειλεός                                                                                                                                              |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                                 | Συχνές: αναστρέψιμες, κυρίως ήπιες αυξήσεις στη χολερυθρίνη και τις τρανσαμινάσες<br>Σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια<br>Πολύ σπάνιες: χολοκυστίτιδα                                                                                                                  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                                         | Πολύ συχνές: εξάνθημα, τοπικό εξάνθημα, διαφόρηση<br>Συχνές: κνησμός, πόνος στο δέρμα, ερύθημα, κνίδωση<br>Σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson/σύνδρομο Lyell                                                                                                      |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού                        | Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία, αρθρίτιδα, άλγος στα οστά                                                                                                                                                                                                            |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                                            | Σπάνιες: νεφρική ανεπάρκεια                                                                                                                                                                                                                                      |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                                   | Πολύ συχνές: αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, πυρετός, κόπωση, ρίγη, αδυναμία<br>Συχνές: οίδημα, δυσφορία, άλγος                                                                                                                                               |

\* δείτε την ενότητα περιγραφής παρακάτω.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Οι περισσότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιου έως μέτριου βαθμού. Η αντιμετώπιση της ναυτίας με αντιεμετικά συνήθως δεν είναι απαραίτητη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το δέρμα και τον υποδόριο ιστό είναι κυρίως ήπιου ή μέτριου βαθμού και παροδικές. Συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε διάστημα 30 ημερών.

#### *Αριθμοί αιμοσφαιρίων*

Καθώς οι ασθενείς με ενεργή λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων εμφανίζουν χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων, ιδιαίτερα χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων, πάνω από 90% των περιπτώσεων παρουσιάζει παροδικά περιστατικά βαρείας ουδετεροπενίας ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ). Η χρήση αιματοποιητικών αυξητικών παραγόντων ούτε βελτιώνει την ανάκτηση των αριθμών ουδετερόφιλων ούτε μειώνει τη συχνότητα του πυρετού. Περίπου 20-30% του συνόλου των ασθενών παρουσιάζει βαριά περιστατικά θρομβοπενίας ( $< 50 \times 10^9/l$ ). Είναι αναμενόμενη η εμφάνιση λεμφοπενίας με διάρκεια αρκετών μηνών και ανοσοκαταστολής με αυξημένο τον κίνδυνο λοιμώξεων. Η ανάκαμψη των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων συντελείται μέσα σε 3 έως 12 μήνες. Η πλήρης ανάκαμψη των T-βοηθών κυττάρων και των B-λεμφοκυττάρων μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και 2 χρόνια. Η κλαδριβίνη προκαλεί σημαντική και παρατεταμένη μείωση των CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων. Προς το παρόν δεν υπάρχουν εμπειρικά δεδομένα για τις πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες αυτής της ανοσοκαταστολής.

#### *Λοιμώξεις*

Σπάνια έχουν αναφερθεί μακροπρόθεσμα περιστατικά βαρείας λεμφοκυτοπενίας, τα οποία, ωστόσο, δεν συνδέονταν με όψιμες λοιμώξεις επιπλοκές. Πολύ συχνές βαρείες επιπλοκές, ορισμένες φορές με μοιραία έκβαση, είναι περιστασιακές λοιμώξεις (π.χ. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, λιστέρια, κάντιντα, ιοί έρπη, κυτταρομεγαλοϊός, και άτυπα μυκοβακτήρια). Σαράντα τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν LITAK σε δόση των 0,7 mg/kg βάρους σώματος ανά κύκλο έπασχαν από λοιμώξεις. Αυτές κατά μέσο όρο ήταν πιο σοβαρές από τις λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν στο 27% του συνόλου των ασθενών, που λάμβαναν μειωμένη δόση 0,5 mg/kg βάρους σώματος ανά κύκλο. Σαράντα τρία τοις εκατό των ασθενών με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων εκδήλωσαν λοιμώξεις επιπλοκές με την κανονική δοσολογική αγωγή. Ένα τρίτο αυτών των λοιμώξεων πρέπει να θεωρηθεί σοβαρό (π.χ. σηψαιμία, πνευμονία). Έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 10 περιπτώσεις με οξεία αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επιτυχή θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

#### *Σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Σπανίως παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ειλός, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπαρκής αντιρρόπηση, αποπληξία, νευρολογικές διαταραχές στην ομιλία και την κατάποση, σύνδρομο λύσεως όγκου με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή που συνδέεται με μεταγίγισι, σύνδρομο Stevens-Johnson/σύνδρομο Lyell (τοξική επιδερμική νεκρόλυση), αιμολυτική αναιμία, υπερηωσινοφιλία (με ερυθματώδες δερματικό εξάνθημα, κνησμό, και οίδημα προσώπου).

#### *Μοιραία έκβαση*

Η πλειονότητα των θανάτων που σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν οφείλονται σε λοιμώξεις επιπλοκές. Περαιτέρω σπάνιες περιπτώσεις με μοιραία έκβαση, που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη χημειοθεραπεία LITAK, ήταν δευτεροπαθής κακοήθεια, εγκεφαλο- και καρδιαγγειακά εμφράγματα, πάθηση μοσχεύματος έναντι ξενιστή που προκαλείται από πολλαπλές μεταγίγισις μη ακτινοβολούμενου αίματος, καθώς και σύνδρομο λύσεως όγκου με υπερουρικαιμία, μεταβολική οξέωση, και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι ναυτία, έμετος, διάρροια, βαρεία καταστολή μυελού των οστών (καθώς και αναιμία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, και ακοκκιοκυτταραιμία), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και μη αναστρέψιμη νευρολογική τοξικότητα (παραπάρεση/τετραπληγία), σύνδρομο Guillain-Barré, και σύνδρομο Brown-Séquard. Περιστατικά οξείας, μη αναστρέψιμης νευρο- και νεφροτοξικότητας έχουν παρατηρηθεί σε επιμέρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση που ήταν  $\geq 4$  φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη αγωγή για λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Άμεση διακοπή της θεραπείας, προσεκτική παρατήρηση, και λήψη κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων (μεταγγίσεις αίματος, αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση, αντιμολυσματική θεραπεία, κτλ.) είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για υπερδοσολογία της κλαδριβίνης. Οι ασθενείς που έχουν λάβει υπερδοσολογία της κλαδριβίνης πρέπει να παρακολουθούνται αιματολογικά για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανάλογα πουρίνης, κωδικός ATC: L01BB04

Η κλαδριβίνη είναι ένα ανάλογο νουκλεοσιδίου πουρίνης που δρα ως αντιμεταβολίτης. Η μεμονωμένη χρήση υδρογόνου αντί χλωρίου στη θέση 2 διακρίνει την κλαδριβίνη από το φυσικό της ομόλογο 2-δεοξυαδενοσίνη και καθιστά το μόριο ανθεκτικό στην απαμίνωση με αδενοσinoaπαμινάση.

#### Μηχανισμός δράσης

Η κλαδριβίνη είναι ένα προφάρμακο με ταχεία πρόσληψη στα κύτταρα μετά την παρεντερική χορήγηση, και φωσφορυλιώνεται ενδοκυτταρικά στο ενεργό νουκλεοτίδιο 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη-5-τριφωσφορική (CdATP) από την κινάση δεοξυκυτιδίνης (dCK). Συσσώρευση του ενεργού CdATP παρατηρείται κυρίως σε κύτταρα με υψηλή δραστηριότητα dCK και χαμηλή δραστηριότητα δεοξυνουκλεοτιδάσης, ιδιαίτερα σε λεμφοκύτταρα και σε άλλα αιμοποιητικά κύτταρα. Οι μη αιματολογικοί ιστοί φαίνεται να μην επηρεάζονται, γεγονός που εξηγεί τη χαμηλή συχνότητα μη αιματοποιητικής τοξικότητας της κλαδριβίνης.

Αντίθετα από τα άλλα ανάλογα νουκλεοσιδίου, η κλαδριβίνη είναι τοξική σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα καθώς και σε κύτταρα σε κατάσταση ηρεμίας. Μη κυτταροτοξική επίδραση της κλαδριβίνης παρατηρήθηκε σε κυτταρικές σειρές συμπαγών όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της κλαδριβίνης αποδίδεται στην ενσωμάτωση ελίκων CdATP στο DNA: Η σύνθεση του νέου DNA στη διαίρεση κυττάρων παρεμποδίζεται και ο μηχανισμός επισκευής DNA εμποδίζεται με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ρηγμάτων της έλικας DNA και τη μείωση της συγκέντρωσης NAD (φωσφορικό νικοτιναμινο-αδενοδινουκλεοτίδιο) και ATP, ακόμα και στα κύτταρα σε κατάσταση ηρεμίας. Επιπλέον το CdATP εμποδίζει τη ρεδοκτάση ριβονουκλεοτιδίου, το ένζυμο εκείνο που ευθύνεται για τη μετατροπή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεσοξυριβονουκλεοτίδια. Προκύπτει κυτταρικός θάνατος από την εξάντληση ενέργειας και την απόπτωση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Στην κλινική μελέτη όπου το LITAK χρησιμοποιήθηκε υποδόρια, χορηγήθηκε θεραπεία σε 63 ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων (33 πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς και 30 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή προοδευτική νόσο). Ο συνολικός ρυθμός απόκρισης ήταν 97% με ύφεση μεγάλης διάρκειας, με 73% των ασθενών να παραμένουν σε πλήρη ύφεση μετά από τέσσερα χρόνια περιόδου παρακολούθησης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η κλαδριβίνη παρουσιάζει πλήρη βιοδιαθεσιμότητα μετά την παρεντερική χορήγηση. Η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι χρόνου (AUC) είναι εφάμιλλη μετά από συνεχή ή διαλείπουσα 2ωρη ενδοφλέβια έγχυση και μετά από υποδόρια ένεση.

### Κατανομή

Μετά από υποδόρια ένεση εφόδου δόσης κλαδριβίνης 0,14 mg/kg, επιτυγχάνεται  $C_{max}$  των 91 ng/ml κατά μέσο όρο μετά από 20 μόνον λεπτά. Σε μία άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε δόση 0,10 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα, η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος  $C_{max}$  μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ήταν 5,1 ng/ml ( $t_{max}$ : 12 ώρες) σε σύγκριση με 51 ng/ml μετά από υποδόρια ένεση εφόδου ( $t_{max}$ : 25 λεπτά).

Η ενδοκυτταρική συγκέντρωση της κλαδριβίνης υπερβαίνει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα κατά 128 με 375 φορές.

Ο μέσος όγκος κατανομής της κλαδριβίνης είναι 9,2 l/kg. Η σύνδεση της κλαδριβίνης με την πρωτεΐνη πλάσματος είναι κατά μέσο όρο 25% με ευρεία ενδοατομική απόκλιση (5-50%).

### Βιομετασχηματισμός

Το προφάρμακο κλαδριβίνη μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά, κυρίως από κινάση δεοξυκυτιδίνης σε 2-χλωροδεοξαδενοσίνη-5—μονοφωσφορική, που φωσφορυλιώνεται περαιτέρω στο διφωσφορικό άλας από την μονοφωσφορική κινάση νουκλεοσιδίου και στον ενεργό μεταβολίτη 2-χλωροδεοξαδενοσίνη-5-τριφωσφορική (CdATP) από τη διφωσφορική κινάση νουκλεοσιδίου.

### Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος της κλαδριβίνης ταιριάζει σε μοντέλο 2 ή 3 διαμερισμάτων με ημίσειες ζωές  $\alpha$ - και  $\beta$ - κατά μέσο όρο των 35 λεπτών και 6,7 ωρών, αντίστοιχα. Η διεκθετική μείωση συγκέντρωσης ορού της κλαδριβίνης μετά την υποδόρια ένεση εφόδου είναι εφάμιλλη με τις παραμέτρους απέκκρισης μετά τη 2ωρη ενδοφλέβια έγχυση με αρχική και τελική ημίσεια ζωή 2 και 11 κατά προσέγγιση ωρών, αντίστοιχα. Ο ενδοκυτταρικός χρόνος συγκράτησης των νουκλεοτιδίων κλαδριβίνης *in vivo* είναι σαφώς παρατεταμένος σε σύγκριση με το χρόνο συγκράτησης στο πλάσμα: Οι ημίσειες ζωές  $t_{1/2}$  των 15 αρχικά ωρών και στη συνέχεια των άνω των 30ωρών μετρήθηκαν σε λευχαιμικά κύτταρα.

Η κλαδριβίνη απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά. Η νεφρική απέκκριση της μη μεταβολισμένης κλαδριβίνης συντελείται εντός 24 ωρών και εκφράζει το 15% και το 18% της δόσης μετά από τη 2ωρη ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Η τύχη του υπολοίπου είναι άγνωστη. Η μέση κάθαρση πλάσματος ανέρχεται σε 794 ml/λεπτό μετά την ενδοφλέβια έγχυση και σε 814 ml/λεπτό μετά την υποδόρια ένεση με δόση εφόδου 0,10 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια*

Δεν υπάρχουν μελέτες για τη χρήση κλαδριβίνης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Η κλινική εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη και η ασφάλεια του LITAK σ' αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά. Το LITAK αντενδείκνυται για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ήπιας έως βαριάς μορφής ή με ηπατική ανεπάρκεια ήπιας έως βαριάς μορφής (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Παιδιατρική χρήση*

Η χρήση του LITAK σε παιδιά δεν έχει διερευνηθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένα εμπειρικά δεδομένα για ασθενείς άνω των 65 ετών. Για τη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιείται μεμονωμένη αξιολόγηση και στενή παρακολούθηση του αριθμού των αιμοσφαιρίων καθώς και της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η κλαδριβίνη εμφανίζει σχετικά υψηλή τοξικότητα σε ποντίκια με LD<sub>50</sub> 150 mg/kg χορηγούμενη ενδοπεριτοναϊκά.

Σε μελέτες 7-14 ημερών με συνεχή ενδοφλέβια ένεση σε πιθήκους cynomolgus, τα όργανα στόχος ήταν το ανοσοποιητικό σύστημα ( $\geq 0,3$  mg/kg/ημέρα), ο μυελός των οστών, το δέρμα, οι βλεννογόνοι, το νευρικό σύστημα και οι όρχεις ( $\geq 0,6$  mg/kg/ημέρα) και τα νεφρά ( $\geq 1$  mg/kg/ημέρα). Εκτός από ορισμένα περιστατικά θανάτου, οι ενδείξεις για τις περισσότερες ή όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ότι θα ήταν σταδιακά αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της έκθεσης στο προϊόν.

Η κλαδριβίνη προκαλεί τερατογένεση στα ποντίκια (σε δόσεις των 1,5-3,0 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη από την 6<sup>η</sup> έως την 15<sup>η</sup> ημέρα κύησης). Οι παρενέργειες στη στερνική οστεοποίηση προέκυψαν με δόσεις των 1,5 και 3,0 mg/kg/ημέρα. Αυξημένη απορρόφηση, μειωμένος αριθμός νεογνών, μειωμένο βάρος εμβρύου και αυξημένες δυσμορφίες στο κεφάλι, τον κορμό και τις αποφύσεις του εμβρύου προέκυψαν με δόσεις των 3,0 mg/kg/ημέρα. Στα κουνέλια η κλαδριβίνη προκαλεί τερατογένεση με δόσεις των 3,0 mg/kg/ημέρα (χορηγούμενη από την 7<sup>η</sup> έως τη 19<sup>η</sup> ημέρα κύησης). Σε αυτή τη δόση, παρατηρήθηκαν σοβαρές ανωμαλίες των άκρων καθώς και σημαντική μείωση του μέσου βάρους του εμβρύου. Παρατηρήθηκε μειωμένη οστεοποίηση με δόσεις του 1,0 mg/kg/ημέρα.

#### Καρκινογένεση/μεταλλαξιογένεση

Μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου ενδεχομένου της κλαδριβίνης δεν έχουν διεξαχθεί. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, καμία αξιολόγηση δεν μπορεί να γίνει για τον κίνδυνο καρκινογένεσης στους ανθρώπους εξαιτίας της κλαδριβίνης.

Η κλαδριβίνη είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν, που είναι μεταλλαξιογόνο στα καλλιεργούμενα κύτταρα των θηλαστικών. Η κλαδριβίνη ενσωματώνεται σε έλικες του DNA και εμποδίζει τη σύνθεση και τη διόρθωση του DNA. Η έκθεση στην κλαδριβίνη προκαλεί κατακερματισμό του DNA και θάνατο των κυττάρων σε διάφορα φυσιολογικά και λευχαιμικά κύτταρα και γραμμές κυττάρων σε συγκεντρώσεις των 5 nM έως 20 μM.

#### Γονιμότητα

Οι επιπτώσεις της κλαδριβίνης στη γονιμότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ζώα. Ωστόσο, μια μελέτη τοξικότητας που διεξάχθηκε σε πιθήκους cynomolgus έδειξε ότι η κλαδριβίνη καταστέλλει την ωρίμανση κυττάρων ταχείας παραγωγής, καθώς και των ορχικών κυττάρων. Η επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη. Οι αντινεοπλασματικές ουσίες, όπως π.χ. η κλαδριβίνη, που παρεμβαίνουν στο DNA, στο RNA και την πρωτεϊνική σύνθεση, ίσως αναμένεται να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Το LITAK δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα, εκτός και εάν το άνοιγμα προλαμβάνει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης φέρει αποκλειστική ευθύνη για τη διάρκεια ζωής και τις συνθήκες φύλαξης του προϊόντος κατά τη χρήση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml με ελαστικό πώμα εισχώρησης (βρωμοβουτύλιο) και αποσπώμενο αλουμινένιο πώμα.

Οι συσκευασίες περιέχουν 1 ή 5 φιαλίδια με 5 ml διαλύματος το καθένα. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Θα πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες για το σωστό χειρισμό και την απόρριψη των αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων. Τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα απαιτούν προσεκτική μεταχείριση. Οι εγκυμονούσες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το φάρμακο.

Η χρήση γαντιών μιας χρήσης και προστατευτικών ενδυμάτων συνιστάται κατά το χειρισμό, και τη χορήγηση του LITAK. Αν το LITAK έρθει σ' επαφή με το δέρμα ή τις βλεννώδεις μεμβράνες, ξεπλύνετε την περιοχή αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται με το μάτι για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Τα φιαλίδια προορίζονται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14/04/2004  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27/03/2009

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας οφείλει να ενημερώσει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για το σχέδιο εμπορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που εγκρίνεται με την παρούσα απόφαση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο διάλυμα 2 mg/ml LITAK  
κλαδριβίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2 mg κλαδριβίνης.  
10 mg/5 ml

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

1 φιαλίδιο περιέχει 5 ml ενεσίμου διαλύματος

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά το χειρισμό (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

Για μία χρήση μόνο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/275/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 5 ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ενέσιμο διάλυμα 2 mg/ml LITAK  
κλαδριβίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg κλαδριβίνης.  
10 mg/5 ml

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 φιαλίδια, που περιέχουν το καθένα 5 ml ενεσίμου διαλύματος

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά το χειρισμό (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

Για μία χρήση μόνο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/275/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενέσιμο διάλυμα 2 mg/ml LITAK  
κλαδριβίνη  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

### LITAK 2 mg/ml ενέσιμο διάλυμα κλαδριβίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το LITAK και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LITAK
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LITAK
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LITAK
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το LITAK και ποια είναι η χρήση του**

Το LITAK περιέχει τη δραστική ουσία κλαδριβίνη. Αυτή επηρεάζει την ανάπτυξη των κακοήθων (καρκινικών) λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία παίζουν ένα ρόλο στη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων. Το LITAK χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αυτού του νοσήματος.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LITAK**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το LITAK**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κλαδριβίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του LITAK (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εγκυμονείτε ή θηλάζετε
- εάν είστε κάτω από 18 ετών
- εάν πάσχετε από μέτρια έως σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
- εάν χρησιμοποιείτε άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών (μυελοκαταστολή).

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το LITAK.

**Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας**, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτήν, σε περίπτωση που: παρατηρήσετε θολή όραση, απώλεια όρασης ή διπλωπία, δυσκολία στην ομιλία, αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή προβλήματα ισορροπίας, εμμένουσα αιμωδία, μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Όλα αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας **σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας πάθησης του εγκεφάλου γνωστής ως** προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ).

Εάν είχατε τα συμπτώματα αυτά πριν από τη θεραπεία με κλαδριβίνη, **ενημερώστε τον γιατρό σας** σχετικά με οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα αυτά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν:

- ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- **λοιμώξεις**
  - εάν πάσχετε από κάποια λοίμωξη, αυτή θα θεραπευτεί προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το LITAK.
  - εάν παρατηρήσετε ενδείξεις λοίμωξης (όπως συμπτώματα γρίπης ή πυρετό) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με LITAK, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- πυρετό

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LITAK, θα σας γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για να διαπιστωθεί αν είναι ασφαλές για σας να συνεχίσετε τη θεραπεία σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι πρέπει να λάβετε μεταγγίσεις αίματος για να βελτιωθεί το επίπεδο των αιμοσφαιρίων σας. Επιπλέον, θα ελεγχθεί η σωστή λειτουργία του ήπατος και των νεφρών σας.

Εάν επιθυμείτε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε σχετικά τον γιατρό σας πριν την έναρξη της θεραπείας με LITAK. Δεν πρέπει να αποκτήσετε παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία με LITAK. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ενημερώσει σχετικά με τη δυνατότητα διατήρησης κατεψυγμένου σπέρματος (κρυοδιατήρηση).

### **Άλλα φάρμακα και LITAK**

Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν:

- κορτικοστεροειδή, που χρησιμοποιούνται συνήθως για την αντιμετώπιση φλεγμονής
- αντιιικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το LITAK με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την παραγωγή των αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών (μυελοκαταστολή).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το LITAK εάν είστε έγκυος. Πρέπει να λαμβάνετε επαρκείς αντισυλληπτικές προφυλάξεις κατά τη θεραπεία και επί τουλάχιστον έξι μήνες μετά την τελευταία δόση του LITAK. Αν προκύψει κύηση κατά τη θεραπεία, πρέπει αμέσως να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη θεραπεία με LITAK και επί τουλάχιστον έξι μήνες μετά την τελευταία δόση του LITAK.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το LITAK έχει σημαντικές επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων. Σε περίπτωση που νιώσετε υπνηλία, η οποία μπορεί να εμφανιστεί λόγω του χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων που προκαλείται από τη θεραπεία με LITAK, ή ζαλάδα, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LITAK**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το LITAK αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας σύμφωνα με το σωματικό σας βάρος και θα σας εξηγήσει το πρόγραμμα της αγωγής λεπτομερώς. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 0,14 mg ανά kg σωματικού βάρους, επί πέντε συνεχείς ημέρες (μία μόνο συνεδρία).

Το LITAK πρέπει να ενίεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν ενίετε το LITAK μόνοι σας, πρώτα θα λάβετε επαρκή εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Θα βρείτε λεπτομερείς οδηγίες για την ένεση στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Επίσης ενδέχεται να λάβετε ένα πρόσθετο φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία αλλοπουρινόλη, προκειμένου να μειωθεί η περίσσεια του ουρικού οξέος.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση LITAK από την κανονική**

Σε περίπτωση ένεσης μη σωστής δόσης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το LITAK**

Μην ενέσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Σε περίπτωση παράλειψης της ένεσης μιας δόσης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το LITAK μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με LITAK:

- οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης (όπως συμπτώματα γρίπης)
- πυρετό

Η επαναλαμβανόμενη εκδήλωση κακοήθους (καρκινικού) νοσήματος δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος να αναπτύξετε κακόηθες νόσημα στο μέλλον είναι ελαφρώς υψηλότερη από ό,τι για υγιή άτομα. Αυτός ο ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων ή σε θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του νοσήματος συμπεριλαμβανομένου του LITAK.

Ενδέχεται να εμφανιστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Λοιμώξεις.
- Πυρετός.
- Χαμηλός αριθμός ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα) και αιμοπεταλίων στις εξετάσεις αίματος.
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει αναιμία, με συμπτώματα όπως κόπωση και υπνηλία.
- Μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματός σας.
- Πονοκέφαλος, ζάλη.
- Μη φυσιολογικοί αναπνευστικοί ήχοι, μη φυσιολογικοί πνευμονικοί ήχοι, βήχας.
- Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα και διάρροια.
- Δερματική αντίδραση (εξάνθημα), οίδημα, ερυθρότητα καθώς και άλγος γύρω από το σημείο της ένεσης, εφίδρωση.  
Οι δερματικές αντιδράσεις είναι τις περισσότερες φορές ήπιες έως μέτριες και συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες.
- Κόπωση, ρίγη, μειωμένη όρεξη.
- Αδυναμία.

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Επαναλαμβανόμενη εκδήλωση κακοήθους (καρκινικού) νοσήματος.
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει ασυνήθιστη αιμορραγία (για παράδειγμα, ρινικές ή δερματικές αιμορραγίες).
- Αϋπνία, άγχος.
- Αυξημένος καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογικός καρδιακός ήχος, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη παροχή αίματος στο μυοκάρδιο.
- Δύσπνοια, οίδημα στον ιστό των πνευμόνων λόγω λοίμωξης, φλεγμονή του στόματος και της γλώσσας.
- Γαστρεντερικό άλγος και παρουσία υπερβολικής ποσότητας αερίων στο στομάχι ή στα έντερα, κυρίως ήπιες αυξήσεις των ηπατικών εργαστηριακών τιμών (χολερυθρίνη, τρανσαμινάσες) οι οποίες επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές μόλις η θεραπεία ολοκληρωθεί.
- Κνησμός, κνησμώδες δερματικό εξάνθημα (κνίδωση), ερυθρότητα του δέρματος και πόνος στο δέρμα.
- Πρήξιμο των ιστών (οίδημα), αδιαθεσία, άλγος (στους μύες, στις αρθρώσεις και στα οστά).

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- Αναιμία λόγω καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Υπνηλία, μούδιασμα και μυρμηκίαση στο δέρμα, αδυναμία, αδράνεια, διαταραχή των περιφερικών νεύρων, σύγχυση, μειωμένη ικανότητα συντονισμού κινήσεων.
- Φλεγμονή των οφθαλμών.
- Πονόλαιμος.
- Φλεγμονή μιας φλέβας.
- Σοβαρή απώλεια σωματικού βάρους.

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)**

- Μειωμένη ηπατική λειτουργία.
- Μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Επιπλοκές προερχόμενες από την αντικαρκινική θεραπεία λόγω της αποδόμησης των καρκινικών κυττάρων.
- Απορριπτική απάντηση σε μεταγγίσεις αίματος.
- Αυξημένος αριθμός ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα).
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Διαταραχή στην ομιλία και στην κατάποση.
- Καρδιακή ανεπάρκεια.
- Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός.
- Αδυναμία της καρδιάς να διατηρήσει επαρκή κυκλοφορία του αίματος.
- Απόφραξη των εντέρων.
- Σοβαρή αλλεργική δερματική αντίδραση (σύνδρομο Stevens-Johnson ή σύνδρομο Lyell).

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)**

- Κατάθλιψη, επιληπτικές κρίσεις.
- Οίδημα των βλεφάρων.
- Θρόμβος αίματος στον πνεύμονα.
- Φλεγμονή της χοληδόχου κύστης.
- Ελλιπής λειτουργία των οργάνων λόγω υψηλής συγκέντρωσης κάποιας συγκεκριμένης ουσίας που παράγει το σώμα (μια γλυκοπρωτεΐνη).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το LITAK

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε το LITAK μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο εξωτερικό κουτί μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα, εκτός και εάν το άνοιγμα προλαμβάνει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης φέρει αποκλειστική ευθύνη για τη διάρκεια ζωής και τις συνθήκες φύλαξης του προϊόντος κατά τη χρήση.

Να μη χρησιμοποιείτε το LITAK εάν παρατηρήσετε ότι το φιαλίδιο έχει καταστραφεί, ή ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το LITAK

- Η δραστική ουσία είναι η κλαδριβίνη. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2 mg κλαδριβίνης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης σε 5 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του LITAK και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το LITAK διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 5 ml διαυγούς, άχρωμου ενέσιμου διαλύματος. Μέγεθος συσκευασίας του 1 ή 5 φιαλιδίων. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

### Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ

Η ενότητα αυτή περιέχει πληροφορίες σχετικά με το πώς θα κάνετε μια ένεση LITAK. Είναι σημαντικό να μην προσπαθήσετε να κάνετε την ένεση μόνοι σας εκτός και αν έχετε λάβει οδηγίες από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την ποσότητα του LITAK που θα χρειαστείτε και πόσο συχνά και πότε πρέπει να κάνετε την ένεση. Πρέπει να κάνετε την ένεση LITAK στον ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Σε περίπτωση που έχετε κάποια απορία σχετικά με το πώς θα κάνετε την ένεση, ζητήστε τη βοήθεια του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Το LITAK είναι ένα κυτταροτοξικό και συνεπώς ο χειρισμός του πρέπει να γίνεται με προσοχή. Όταν το LITAK δεν αυτοχορηγείται από τον ασθενή, συνιστάται η χρήση γαντιών μίας χρήσης και προστατευτικής ενδυμασίας κατά το χειρισμό και την χορήγηση του LITAK. Εάν το LITAK έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως τη σχετική περιοχή με άφθονο νερό. Έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το LITAK.

### ***Τι χρειάζομαι για την ένεση;***

Για να κάνετε στον εαυτό σας μια υποδόρια ένεση, θα χρειαστείτε:

- ένα φιαλίδιο LITAK (ή δύο φιαλίδια εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε πάνω από 5 ml για την ένεση).
- Να μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια που έχουν καταστραφεί, ή εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.
- μια αποστειρωμένη σύριγγα (π.χ. 10 ml σύριγγας LUER),
- μια αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας (π.χ. 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4’’),
- ταμπόν με αλκοόλη,
- έναν περιέκτη ανθεκτικό σε τρύπημα για ασφαλή απόρριψη της χρησιμοποιημένης σύριγγας.

### ***Τι πρέπει να κάνω πριν κάνω μια υποδόρια ένεση LITAK;***

1. Πριν την ένεση, αφήστε το LITAK να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου.
2. Πλύνετε τα χέρια σας σχολαστικά.
3. Βρείτε έναν άνετο χώρο με καλό φωτισμό και τοποθετήστε ο,τιδήποτε θα χρειαστείτε σε προσβάσιμη θέση.

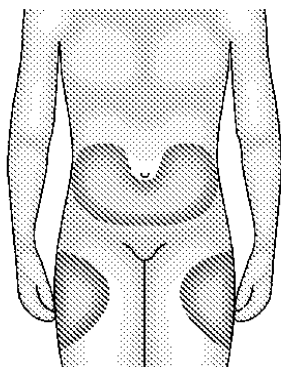
### ***Πώς ετοιμάζω την ένεση;***

Πριν την ένεση LITAK, πρέπει να κάνετε τα εξής:

1. Αφαιρέστε το κόκκινο προστατευτικό πώμα από το φιαλίδιο LITAK. Μην αφαιρείτε το ελαστικό πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου. Καθαρίστε το ελαστικό κάλυμμα του φιαλιδίου με ένα ταμπόν με αλκοόλη. Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη συσκευασία χωρίς να αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε τη βελόνα σύριγγας από τη συσκευασία και στερεώστε την στην άκρη της σύριγγας. Αφαιρέστε το προστατευτικό της βελόνας χωρίς να αγγίζετε τη βελόνα.
2. Ωθήστε τη βελόνα μέσα στο ελαστικό πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου και αναποδογυρίστε το φιαλίδιο με τη σύριγγα. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας βρίσκεται μέσα στο διάλυμα.

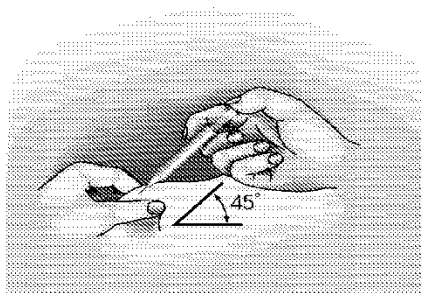
3. Αναρροφήστε τη σωστή ποσότητα LITAK μέσα στη σύριγγα ωθώντας προς τα πίσω το έμβολο (ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την ποσότητα LITAK σε ml που πρέπει να ενέσετε).
4. Τραβήξτε τη βελόνα από το φιαλίδιο.
5. Βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχει αέρας μέσα στη σύριγγα: στρέψτε τη βελόνα προς τα επάνω και βγάλτε τον αέρα.
6. Βεβαιωθείτε ότι υπάρχει η σωστή ποσότητα.
7. Κάντε την ένεση αμέσως.

***Σε ποιο σημείο πρέπει να κάνω την ένεση;***



Τα πιο κατάλληλα μέρη για να κάνετε την ένεση απεικονίζονται σε αυτήν την εικόνα: στο άνω μέρος των μηρών και της κοιλιάς, εκτός από την περιοχή γύρω από τον ομφαλό. Εάν η ένεση γίνεται από κάποιον άλλον, μπορεί επίσης να γίνει στην εξωτερική επιφάνεια στο άνω μέρος των βραχιόνων ή των γλουτών.

***Πώς κάνω την ένεση;***



1. Απολυμάνετε το δέρμα με ένα ταμπόν με αλκοόλη, περιμένετε έως ότου στεγνώσει η περιοχή και τσιμπήστε το δέρμα με τον αντίχειρα και το δείκτη, χωρίς να ασκήσετε δύναμη.
2. Τοποθετήστε τη βελόνα στο δέρμα με κλίση περίπου 45°, όπως φαίνεται στην εικόνα.
3. Τραβήξτε απαλά το έμβολο για να βεβαιωθείτε το δεν έχει τρυπηθεί κάποιο αγγείο. Εάν δείτε αίμα στη σύριγγα, τραβήξτε τη βελόνα και εισάγετέ την σε άλλο σημείο.
4. Εγχύστε το υγρό γρήγορα και ομοιόμορφα για περίπου ένα λεπτό, κρατώντας τη βελόνα πάντοτε μέσα στο δέρμα.
5. Αφού εγχύσετε το υγρό, τραβήξτε τη βελόνα.
6. Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε έναν περιέκτη με προστασία διάτρησης. Χρησιμοποιήστε μια καινούρια σύριγγα και βελόνα σύριγγας για κάθε ένεση. Τα φιαλίδια είναι μίας χρήσης. Επιστρέψτε κάθε ποσότητα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για κατάλληλη απόρριψη.

### *Απόρριψη των χρησιμοποιημένων σύριγγων*

Τοποθετήστε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες σε έναν περιέκτη ανθεκτικό σε τρύπημα και φυλάξτε τον μακριά από τα παιδιά.

Απορρίψτε τον ανθεκτικό σε τρύπημα περιέκτη όπως υποδεικνύεται από τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην τοποθετείτε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες στον κάδο οικιακών απορριμμάτων.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**

#### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις PSURs για την κλαδριβίνη (εκτός από τα προϊόντα με ένδειξη πολλαπλής σκλήρυνσης), τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της κλαδριβίνης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα από τη βιβλιογραφία, η PRAC θεωρεί ότι η απέκκριση της κλαδριβίνης στο ανθρώπινο γάλα αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν κλαδριβίνη (εκτός από τα προϊόντα με ένδειξη πολλαπλής σκλήρυνσης) πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Αδειών Κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κλαδριβίνη (εκτός από τα προϊόντα με ένδειξη πολλαπλής σκλήρυνσης) η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κλαδριβίνη (εκτός από τα προϊόντα με ένδειξη πολλαπλής σκλήρυνσης) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας.