

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

LITAK 2 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 2 mg kladribina (2-CdA). Jedna bočica sadrži 10 mg kladribina u 5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LITAK je indiciran za liječenje leukemije vlasastih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom LITAK treba započeti kvalificirani liječnik s iskustvom u kemoterapiji tumora.

Doziranje

Za liječenje leukemije vlasastih stanica preporučuje se jedan ciklus liječenja lijekom LITAK koji se daje supkutanim bolus injekcijom u dnevnoj dozi od 0,14 mg/kg tjelesne težine tijekom 5 uzastopnih dana.

Odstupanja od gore navedenog doziranja se ne preporučuju.

Stariji bolesnici

Iskustvo s bolesnicima starijim od 65 godina je ograničeno. Liječenje starijih bolesnika nalaže procjenu svakog bolesnika pojedinačno i pažljivo praćenje broja krvnih stanica te funkcije bubrega i jetre. Rizik se procjenjuje za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o primjeni lijeka LITAK u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. LITAK je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh score > 6) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

LITAK je kontraindiciran u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

LITAK dolazi u obliku otopine za injekciju spremne za primjenu. Preporučena doza izravno se navuče u štrcaljku i injicira kao supkutana bolus injekcija bez razrjeđivanja. Prije primjene treba vizualno provjeriti da LITAK ne sadrži vidljive čestice i da nije došlo do promjene boje. Prije primjene LITAK treba ugrijati do sobne temperature.

Samoprimjena lijeka

Bolesnik može sam primjenjivati LITAK. Bolesnici trebaju dobiti odgovarajuće upute i poduku. Detaljne upute nalaze se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje.

Bolesnici mlađi od 18 godina.

Umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) ili umjereno do teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh score > 6) (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena drugih mijelosupresivnih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kladribin je antineoplastička i imunosupresivna tvar koja može izazvati znatne toksične nuspojave, poput mijelo- i imunosupresije, dugotrajne limfocitopenije i oportunističkih infekcija. Bolesnike koji uzimaju kladribin treba pažljivo nadzirati zbog znakova hematološke i nehematološke toksičnosti.

Savjetuje se poseban oprez i pažljiva procjena omjera rizika i koristi ako se razmatra primjena kladribina u bolesnika s povećanim rizikom za infekcije, znakovima zatajenja ili infiltracije koštane srži, u bolesnika koji su prethodno primali mijelosupresivnu terapiju, kao i u bolesnika u kojih postoje znakovi ili se sumnja na bubrežnu i jetrenu insuficijenciju. Bolesnike s aktivnom infekcijom potrebno je liječiti prije nego što prime terapiju kladribinom. Premda se antiinfekcijska profilaksa općenito ne preporučuje, može se pokazati korisnom za bolesnike koji su imunokompromitirani prije liječenja kladribinom ili u bolesnika s već prisutnom agranulocitozom.

U slučaju razvoja teške toksičnosti, liječnik treba razmotriti odgodu ili prekid liječenja ovim lijekom sve dok se ozbiljne komplikacije ne razriješe. U slučaju infekcija treba započeti liječenje odgovarajućim antibiotikom.

Bolesnicima koji primaju kladribin preporučuje se davati ozračene derivate krvnih stanica kako bi se spriječila reakcija presatka protiv domaćina povezana s transfuzijom (Ta-GVHD).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Pri primjeni kladribina prijavljeni su slučajevi PML-a, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Slučajevi PML-a prijavljeni su u razdoblju od šest mjeseci do nekoliko godina nakon liječenja kladribinom. U nekoliko od tih slučajeva prijavljena je povezanost s produljenom limfopenijom. Liječnici moraju uzeti u obzir pojavu PML-a u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima.

Predložena dijagnostička obrada za utvrđivanje PML-a uključuje neurološki pregled, snimanje mozga magnetskom rezonancijom (MR), analizu cerebrospinalnog likvora na DNA JC virusa (JCV) metodom lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili biopsijom mozga s testiranjem na JCV. Negativni rezultat metode PCR na JCV ne isključuje PML. Ako se ne ustanovi druga dijagnoza, daljnje praćenje i ocjena stanja bolesnika može biti opravdana. Liječenje kladribinom treba obustaviti u bolesnika u kojih postoji sumnja na PML.

Sekundarne zloćudne bolesti

Kao i kod drugih analoga nukleozida, liječenje kladribinom povezano je s mijelosupresijom te dubokom i produljenom imunosupresijom. Liječenje ovim lijekovima može dovesti do pojave sekundarnih zloćudnih bolesti. Sekundarne zloćudne bolesti očekivane su pojava kod bolesnika s leukemijom vlasastih stanica. Njihova učestalost znatno varira, u rasponu od 2% do 21%. Vršni rizik je 2 godine nakon dijagnoze s medijanom između 40 i 66 mjeseci. Kumulativna učestalost sekundarnih zloćudnih bolesti je 5%, 10-12% i 13-14%, nakon 5, 10, odnosno 15 godina nakon dijagnoze leukemije vlasastih stanica. Nakon liječenja kladribinom učestalost sekundarnih zloćudnih bolesti je u rasponu od 0% do 9,5% nakon medijana razdoblja promatranja od 2,8 do 8,5 godina. Učestalost sekundarnih zloćudnih tvorbi nakon liječenja lijekom LITAK bila je 3,4% u svih 232 liječenih bolesnika s leukemijom vlasastih stanica tijekom razdoblja od 10 godina. Najveća incidencija sekundarnih zloćudnih tvorbi kod primjene lijeka LITAK bila je 6,5% nakon medijana praćenja od 8,4 godine. Stoga bolesnike koji su liječeni kladribinom treba redovito nadzirati.

Hematološka toksičnost

Mijelosupresija je najizraženija tijekom prvog mjeseca nakon liječenja te mogu biti potrebne transfuzije crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika sa simptomima depresije koštane srži, jer se može očekivati daljnja supresija funkcije koštane srži. Rizike i koristi liječenja treba pažljivo procijeniti kod bolesnika s aktivnom infekcijom ili sumnjom na infekciju. Rizik od teške mijelotoksičnosti i dugotrajne imunosupresije povećan je u bolesnika s infiltracijom koštane srži povezanom s bolešću ili u bolesnika koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje. U takvim slučajevima potrebno je smanjenje doze i redovito praćenje bolesnika. Pancitopenija je obično reverzibilna, a intenzitet aplazije koštane srži ovisi o dozi. Povećana incidencija oportunističkih infekcija očekuje se tijekom liječenja kladribinom i 6 mjeseci nakon liječenja. Pažljivo i redovito praćenje broja perifernih krvnih stanica neophodno je tijekom liječenja i 2 do 4 mjeseca nakon liječenja kladribinom, kako bi se otkrili mogući štetni učinci i posljedične komplikacije (anemija, neutropenija, trombocitopenija, infekcije, hemoliza ili krvarenja) te kako bi se pratio hematološki oporavak. Vrućica nepoznatog porijekla javlja se u bolesnika liječenih od leukemije vlasastih stanica te je najviše izražena tijekom prva 4 tjedna liječenja. Porijeklo vrućice treba istražiti pomoću odgovarajućih laboratorijskih i radioloških pretraga. Manje od trećine slučajeva vrućice povezano je s dokumentiranom infekcijom. U slučaju vrućice povezane s infekcijom ili agranulocitozom treba primijeniti antibiotsko liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema podataka o primjeni lijeka LITAK u bolesnika oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Kliničko iskustvo je jako ograničeno te sigurnost primjene lijeka LITAK u ovih bolesnika nije dobro utvrđena (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Bolesnike u kojih je potvrđeno ili se sumnja na oštećenje funkcije bubrega ili jetre treba pažljivo liječiti. Za sve bolesnike koji primaju LITAK preporučuje se povremena provjera funkcije bubrega i jetre u skladu s kliničkim indikacijama.

Starije osobe

Starije bolesnike treba liječiti prema procjeni svakog zasebnog slučaja, te je potrebno pažljivo praćenje krvne slike i funkcije bubrega i jetre. Rizik treba procjenjivati od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.2).

Sprečavanje sindroma lize tumora

U bolesnika s velikom tumorskom masom, 24 sata prije početka kemoterapije treba započeti s profilaktičkim liječenjem alopurinolom radi kontrole razine mokraćne kiseline u serumu zajedno s odgovarajućom ili povećanom hidracijom. Preporučuje se dnevna oralna doza alopurinola od 100 mg tijekom 2 tjedna. U slučaju nakupljanja serumske mokraćne kiseline iznad raspona normalnih vrijednosti, doza alopurinola može se povećati na 300 mg/dan.

Plodnost

Muškarci liječeni kladribinom ne bi smjeli začeti dijete do 6 mjeseci nakon liječenja te mogu potražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, budući da liječenje kladribinom može uzrokovati neplodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uslijed mogućeg povećanja hematološke toksičnosti i supresije koštane srži, kladribin se ne smije uzimati istovremeno s drugim mijelosupresivnim lijekovima. Nije primijećen utjecaj kladribina na djelovanje drugih antineoplastičkih lijekova niti *in vitro* (npr. doksorubicinom, vinkristinom, citarabinom, ciklofosfamidom) ni *in vivo*. Međutim, ispitivanje *in vitro* pokazalo je križnu rezistenciju između kladribina i dušikovog plikavca (klormetina), dok jedan autor navodi križnu reakciju kladribina i citarabina *in vivo* bez gubitka djelovanja.

Uslijed sličnog unutarstaničnog metabolizma može se razviti križna rezistencija s drugim nukleozidnim analogima poput fludarabina ili 2'-deoksikoformicina. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena nukleozidnih analoga i kladribina.

Pokazalo se da kortikosteroidi povećavaju rizik od teških infekcija kada se primjenjuju u kombinaciji s kladribinom te se stoga ne smiju dati zajedno s kladribinom.

Budući da se mogu očekivati interakcije s lijekovima koji podliježu unutarstaničnoj fosforilaciji, poput antivirusnih lijekova, ili s inhibitorima unosa adenzina, ne preporučuje se njihova primjena istovremeno s kladribinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kladribin uzrokuje ozbiljne kongenitalne malformacije ukoliko se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama i ispitivanja *in vitro* na humanim staničnim linijama dokazala su teratogenost i mutagenost kladribina. Kladribin je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kladribinom i 6 mjeseci nakon posljednje doze kladribina. U slučaju trudnoće tijekom liječenja kladribinom, žena mora biti informirana o mogućoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Prema ograničenim podacima iz opisanih slučajeva, kladribin se izlučuje u majčino mlijeko. Još nije ustanovljeno u kojoj količini. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja kladribinom i 6 mjeseci nakon posljednje doze kladribina.

Plodnost

Učinci kladribina na plodnost nisu ispitani na životinjama. Međutim, ispitivanja toksičnosti provedena na makaki majmunima pokazala su da kladribin suprimira sazrijevanje stanica koje se brzo dijele, uključujući testikularne stanice. Učinak na plodnost u ljudi nije poznat. Od antineoplastičkih lijekova, kao što je kladribin, koji ometaju sintezu DNA, RNA i proteina, može se očekivati da imaju štetne učinke na gametogenezu u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Muškarci koji se liječe kladribinom ne bi smjeli začeti dijete do 6 mjeseci nakon liječenja te mogu potražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, budući da liječenje kladribinom može uzrokovati neplodnost (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

LITAK značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju pojave određenih nuspojava koje bi mogle utjecati na sposobnosti (npr. omaglica, vrlo često, ili pospanost, koje mogu nastati zbog anemije, koja je vrlo česta), bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česte nuspojave primijećene tijekom tri najvažnija klinička ispitivanja kladribina u 279 bolesnika liječenih u različitim indikacijama i 62 bolesnika s leukemijom vlasastih stanica ('hairy cell leukaemia', HCL) bile su mijelosupresija, osobito teška neutropenija (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), teška trombocitopenija (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) i teška anemija (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), kao i teška imunosupresija/limfopenija (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infekcije (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) i vrućica (do 64%).

Vrućica koja nije povezana s infekcijom javlja se u 10-40% bolesnika s leukemijom vlasastih stanica nakon liječenja kladribinom, a rijetko je primijećena u bolesnika s drugim neoplastičkim poremećajima. Kožni osip (2-31%) uglavnom je opisan u bolesnika koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji izazivaju osip (antibiotici i/ili alopurinol). Tijekom liječenja kladribinom zabilježene su nuspojave probavnog sustava poput mučnine (5-28%), povraćanja (1-13%) i proljeva (3-12%), kao i umor (2-48%), glavobolja (1-23%) i smanjen apetit (1-22%). Mala je vjerojatnost pojave alopecije; blaga i prolazna alopecija tijekom nekoliko dana primijećena je u 4/523 bolesnika tijekom liječenja, ali nije bila dovedena u jasnu vezu s kladribinom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su bile prijavljene navedene su u sljedećoj tablici prema prikazu učestalosti nuspojava i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za ozbiljnost navedenih nuspojava vidjeti tekst ispod tablice.

Infekcije i infestacije	Vrlo često: infekcije* (npr. pneumonija*, septikemija*)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često: sekundarne zloćudne bolesti* Rijetko: sindrom lize tumora*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često: pancitopenija/mijelosupresija*, neutropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija Manje često: hemolitička anemija* Rijetko: hipereozinofilija Vrlo rijetko: amiloidoza
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često: imunosupresija* Rijetko: reakcija presatka protiv domaćina*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često: smanjen apetit Manje često: kaheksija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često: glavobolja, omaglica Često: insomnija, anksioznost Manje često: somnolencija, parestezija, letargija, polineuropatija, konfuzija, ataksija Rijetko: apopleksija, neurološki poremećaji govora i gutanja Vrlo rijetko: depresija, epileptički napadaji
Poremećaji oka	Manje često: konjuktivitis Vrlo rijetko: blefaritis
Srčani poremećaji	Često: tahikardija, šum na srcu, hipotenzija, epistaksa, ishemija miokarda* Rijetko: zatajenje srca, fibrilacija atrijsa, srčana dekompenzacija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često: purpura Često: petehije, hemoragije* Manje često: flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo često: abnormalan šum disanja, abnormalni zvukovi u prsima, kašalj Često: nedostatak zraka, plućni intersticijski infiltrati uglavnom infektivne etiologije, mukozitis Manje često: faringitis Vrlo rijetko: plućna embolija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev Često: gastrointestinalna bol, flatulencija Rijetko: ileus
Poremećaji jetre i žuči	Često: reverzibilno i uglavnom blago povećanje bilirubina i transaminaza Rijetko: zatajenje jetre Vrlo rijetko: kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često: osip, lokalizirani egzantem, dijaforeza Često: pruritus, kožna bol, eritem, urtikarija Rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom /Lyellov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: mijalgija, artralgijsa, artritis, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko: zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često: reakcije na mjestu primjene injekcije, vrućica, umor, zimica, astenija Često: edemi, opće loše stanje, bol

* vidjeti opis dolje.

Opis odabranih nuspojava

Nehematološke nuspojave

Nehematološke nuspojave uglavnom su blage do umjerene ozbiljnosti. Liječenje mučnine antiemeticima obično nije potrebno. Nuspojave vezane za kožu i potkožno tkivo su uglavnom blage ili umjerene i prolazne, obično prestaju tijekom intervala ciklusa od 30 dana.

Krvna slika

Budući da bolesnici s aktivnom leukemijom vlasastih stanica uglavnom imaju nisku krvnu sliku, osobito nizak broj neutrofila, u više od 90% slučajeva javlja se prolazna teška neutropenija ($< 1,0 \times 10^9/l$). Primjena hematopoetskih čimbenika rasta ne poboljšava niti oporavak broja neutrofila niti smanjuje incidenciju vrućice. Teška trombocitopenija ($< 50 \times 10^9/l$) primijećena je u oko 20% do 30% svih bolesnika. Očekuje se limfocitopenija u trajanju od nekoliko mjeseci i imunosupresija s povećanim rizikom od infekcija. Do oporavka citotoksičnih T limfocita i stanica ubojica dolazi za 3 do 12 mjeseci. Potpuni oporavak pomagačkih T limfocita i B limfocita odgođen je do 2 godine. Kladribin izaziva teško i dugotrajno smanjenje broja CD4 i CD8 T limfocita. Trenutno ne postoje iskustva o mogućim dugoročnim posljedicama ove imunosupresije.

Infekcije

Teška dugotrajna limfocitopenija rijetko je zabilježena, međutim, ne može se dovesti u vezu s kasnim infekcijskim komplikacijama. Vrlo česte teške komplikacije, koje u nekim slučajevima s smrtnim ishodom, čine oportunističke infekcije (npr. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, kandida, herpes virusi, citomegalovirus i atipične mikobakterije). Četrdeset posto bolesnika liječenih lijekom LITAK u dozi od 0,7 mg/kg tjelesne težine po ciklusu imalo je infekcije. Te su infekcije u prosjeku bile ozbiljnije od infekcija koje su se javile u 27% bolesnika koji su primali smanjenu dozu od 0,5 mg/kg tjelesne težine po ciklusu. Četrdeset tri posto bolesnika s leukemijom vlasastih stanica imalo je infekcijske komplikacije kod standardnog režima doziranja. Trećina ovih infekcija trebaju se smatrati teškima (npr. septikemija, pneumonija). Zabilježeno je najmanje 10 slučajeva s akutnom autoimunom hemolitičkom anemijom. Svi bolesnici uspješno su liječeni kortikosteroidima.

Rijetke ozbiljne nuspojave

Ozbiljne nuspojave poput ileusa, teškog zatajenja jetre, zatajenja bubrega, srčanog zatajenja, atrijske fibrilacije, srčane dekompenzacije, apopleksije, neuroloških smetnji u govoru i gutanju, sindroma lize tumora s akutnim bubrežnim zatajenjem, s transfuzijom povezane reakcije presatka protiv domaćina, Steven-Johnsonovog sindroma/Lyellovog sindroma (toksična epidermalna nekroliza), hemolitičke anemije, hipereozinofilije (s eritematoznim kožnim osipom, svrbežom i edemom lica) su rijetke.

Smrtni ishod

Većina smrtnih slučajeva povezanih s ovim lijekom prouzročena je infekcijskim komplikacijama. Ostali rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom zabilježeni u vezi s kemoterapijom lijekom LITAK bili su sekundarne zloćudne bolesti, moždani i kardiovaskularni infarkti, reakcija presatka protiv domaćina uzrokovana brojnim transfuzijama neozračene krvi, kao i sindrom lize tumora s hiperuricemijom, metaboličkom acidozom i akutnim zatajenjem bubrega.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Često opaženi simptomi predoziranja su mučnina, povraćanje, proljev, teška depresija koštane srži (uključujući anemiju, trombocitopeniju, leukopeniju i agranulocitozu), akutna bubrežna insuficijencija, kao i ireverzibilna neurološka toksičnost (parapareza/kvadripareza), Guillain-Barréov sindrom i Brown-Séquardov sindrom. Akutna ireverzibilna neuro- i nefrotoksičnost opisane su u pojedinim bolesnika liječenih dozom koja je bila ≥ 4 viša od preporučenog režima doziranja za leukemiju vlasastih stanica.

Ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja kladribina treba odmah prekinuti terapiju, pažljivo promatrati bolesnika i primijeniti odgovarajuće potporne mjere (transfuzija krvi, dijaliza, hemofiltracija, antiinfektivna terapija). Bolesnike predozirane kladribinom treba hematološki pratiti najmanje četiri tjedna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analog purina, ATK oznaka: L01BB04

Kladribin je purinski nukleozidni analog koji djeluje kao antimetabolit. Zamjena klora vodikom u položaju 2 razlikuje kladribin od njegovog prirodnog analoga 2'-deoksiadenozina te molekulu čini otpornom na dezaminaciju adenozin-deaminazom.

Mehanizam djelovanja

Kladribin je predlijek koji nakon parenteralne primjene brzo ulazi u stanice gdje se unutar stanice fosforilira u aktivni nukleotid 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) pomoću deoksicitidin-kinaze (dCK). Nakupljanje aktivnog CdATP-a najviše je primijećeno u stanicama s visokom aktivnošću dCK i niskom aktivnošću deoksinukleotidaze, pogotovo u limfocitima i drugim hematopoetskim stanicama. Citotoksičnost kladribina ovisi o dozi. Čini se da kladribin ne djeluje na nehematološka tkiva, što objašnjava nisku incidenciju nehematopoetske toksičnosti kladribina.

Za razliku od drugih nukleozidnih analoga, kladribin je toksičan za stanice koje se brzo dijele kao i za stanice u mirovanju. Citotoksičnost kladribina nije primijećena u staničnim linijama solidnih tumora. Mehanizam djelovanja kladribina pripisuje se ugradnji CdATP-a u lance DNA: sinteza nove DNA u stanicama koje se dijele je zaustavljena i mehanizam popravka DNA je inhibiran, što dovodi do nakupljanja prekida lanaca DNA i smanjenja koncentracije NAD-a (nikotinamid-adenin-dinukleotida) i ATP-a čak i u stanicama u mirovanju. Nadalje, CdATP inhibira ribonukleotid-reduktazu koja je odgovorna za konverziju ribonukleotida u deoksiribonukleotide. Stanična smrt nastupa zbog nedostatka energije i apoptoze.

Klinička djelotvornost

U kliničkom ispitivanju potkožne primjene lijeka LITAK bilo je liječeno 63 bolesnika s leukemijom vlasastih stanica (33 novodijagnosticirana bolesnika i 30 bolesnika s relapsom ili progresivnom bolešću). Ukupna stopa odgovora bila je 97% s dugotrajnom remisijom, sa 73% bolesnika u kojih je kompletna remisija ostala nakon 4 godine praćenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kladribin pokazuje potpunu bioraspoloživost nakon parenteralne primjene; prosječna površina ispod krivulje koncentracije naspram vremena (AUC) nakon kontinuirane ili intermitentne dvosatne intravenske infuzije usporediva je s onom nakon supkutane injekcije.

Distribucija

Nakon supkutane bolus injekcije doze kladribina od 0,14 mg/kg tjelesne težine, C_{max} od 91 ng/ml u prosjeku se postiže već nakon 20 minuta. U drugom ispitivanju gdje je primijenjena doza od 0,10 mg/kg tjelesne težine/dan, vršna koncentracija u plazmi C_{max} nakon kontinuirane intravenske infuzije bila je 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 sati) u odnosu na 51 ng/ml nakon supkutane bolus injekcije (t_{max} : 25 minuta).

Unutarstanična koncentracija kladribina veća je od koncentracije u plazmi 128 do 375 puta.

Prosječni volumen distribucije kladribina je 9,2 l/kg. Vežanje kladribina za proteine plazme je u prosjeku 25% s velikim interindividualnim razlikama (5-50%).

Biotransformacija

Predlije kladribin metabolizira se unutar stanice uglavnom pomoću deoksicitidin-kinaze do 2-klorodeoksiadenozin-5'-monofosfata koji se dalje fosforilira u difosfat pomoću nukleozid-monofosfat-kinaze i u aktivni metabolit 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) pomoću nukleozid-difosfat-kinaze.

Eliminacija

Farmakokinetička ispitivanja u ljudi pokazala su da krivulja koncentracije kladribina u plazmi odgovara modelu s dva ili tri odjeljka s poluživotom α u prosjeku 35 minuta i poluživotom β 6,7 sati. Bieksponencijalno opadanje serumske koncentracije kladribina nakon potkožne bolus injekcije usporedivo je s eliminacijskim pokazateljima nakon dvosatne intravenske infuzije s početnim i terminalnim poluvremenom eliminacije od približno 2 odnosno 11 sati. Unutarstanično vrijeme zadržavanja kladribin-nukleotida *in vivo* je produljeno u odnosu na vrijeme zadržavanja u plazmi: u leukemijskim stanicama izmjeren je početni poluvijek $t_{1/2}$ od 15 sati i krajnji od 30 sati.

Kladribin se eliminira uglavnom putem bubrega. Bubrežno izlučivanje nemetaboliziranog kladribina odvija se unutar 24 sata i tako se izluči 15% odnosno 18% doze nakon dvosatne intravenske odnosno potkožne primjene. Sudbina ostatka lijeka nije poznata. Prosječni klirens u plazmi iznosi 794 ml/min nakon intravenske infuzije i 814 ml/min nakon potkožne bolus injekcije kod doze od 0,10 mg/kg tjelesne težine/dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nema dostupnih ispitivanja kladribina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Kliničko iskustvo je vrlo ograničeno i sigurnost primjene lijeka LITAK u ovih bolesnika nije dovoljno utvrđena. LITAK je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska primjena

Primjena lijeka LITAK u djece nije ispitivana (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici

Iskustvo s bolesnicima starijim od 65 godina je ograničeno. Liječenje starijih bolesnika nalaže procjenu svakog pojedinačnog bolesnika i pažljivo praćenje broja krvnih stanica te funkcije bubrega i jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kladribin je umjereno akutno toksičan za miševe, s LD_{50} od 150 mg/kg kod intraperitonealne primjene.

Pri ispitivanjima 7-dnevne i 14-dnevne kontinuirane intravenske infuzije u makaki majmuna ciljni organi bili su imuni sustav ($\geq 0,3$ mg/kg/dan), koštana srž, koža, sluznice, živčani sustav i testisi ($\geq 0,6$ mg/kg/dan) te bubrezi (≥ 1 mg/kg/dan). Ako nisu izazvali smrt, pokazalo se da su većina ili svi učinci bili reverzibilni nakon prestanka izlaganja lijeku.

Kladribin je teratogen za miševе (u dozama od 1,5-3 mg/kg/dan, primijenjen 6.-15. gestacijskog dana). Utjecaj na okoštavanje primijećen je za doze od 1,5 i 3,0 mg/kg/dan. Povećane resorpcije, smanjena veličina živog okota, smanjena težina ploda i povećane fetalne malformacije glave, trupa i ekstremiteta viđene su kod doze od 3,0 mg/kg/dan. U zečeva je kladribin teratogen u dozi od 3,0 mg/kg/dan (primijenjen 7.-19. gestacijskog dana). Kod ove doze viđene su teške anomalije udova kao i značajno smanjenje prosječne težine ploda. Smanjeno okoštavanje primijećeno je kod doze od 1,0 mg/kg/dan.

Kancerogeneza/mutogeneza

Nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti kladribina u životinja. Na temelju dostupnih podataka ne može se procijeniti kancerogeni rizik kladribina za ljude.

Kladribin je citotoksični lijek, mutagen za kulture stanica sisavaca. Kladribin se ugrađuje u lance DNA i inhibira sintezu i popravak DNA. Izloženost kladribinu izaziva fragmentaciju DNA i staničnu smrt u različitim normalnim i leukemijskim stanicama i staničnim linijama u koncentracijama od 5 nM do 20 μ M.

Plodnost

Utjecaj kladribina na plodnost nije ispitan na životinjama. Međutim, ispitivanja toksičnosti na makaki majmunima su pokazala da kladribin sprječava sazrijevanje stanica koje se brzo dijele, uključujući stanice testisa. Utjecaj na plodnost u ljudi nije poznat. Antineoplastička sredstva poput kladribina koja ometaju sintezu DNA, RNA i proteina, mogu imati štetne učinke na gametogenezu u ljudi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

LITAK se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

S mikrobiološkog stanovišta, osim ako način otvaranja lijeka ne nosi rizik od mikrobiološkog zagađenja, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, korisnik je odgovoran za uvjete i vrijeme čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°-8°C).

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 10 ml (staklo tip I) s gumenim čepom (bromobutil) i „flip-off“ aluminijskim zatvaračem.

Pakiranje sadrži 1 ili 5 bočica, svaku s 5 ml otopine. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je pridržavati se postupaka za pravilno rukovanje antineoplastičkim lijekovima i njihovo odlaganje. S citotoksičnim lijekovima treba oprezno rukovati. Trudnice trebaju izbjegavati dodir s ovim lijekovima.

Kod rukovanja i davanja lijeka LITAK preporučuje se korištenje rukavica za jednokratnu uporabu i zaštitne odjeće. Ako LITAK dođe u dodir s kožom ili sluznicom, odmah isperite zahvaćeno područje obilnom količinom vode.

Parenteralne lijekove potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica ili promjenu boje.

Bočice su isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja mora obavijestiti Europsku komisiju o planovima za stavljanje u promet lijeka odobrenog ovom odlukom.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJE OD 1 BOČICE)

1. NAZIV LIJEKA

LITAK 2 mg/ml otopina za injekciju
kladribin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 2 mg kladribina.
10 mg/5 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridnu kiselinu (za podešavanje pH) i vodu za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica sadrži 5 ml otopine za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično. Posebne mjere opreza pri rukovanju (vidjeti uputu o lijeku)

Samo za jednokratnu primjenu

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/275/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJE OD 5 BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

LITAK 2 mg/ml otopina za injekcije
kladribin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 2 mg kladribina.
10 mg/5 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridnu kiselinu (za podešavanje pH) i vodu za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5 bočica, svaka sadrži 5 ml otopine za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično. Posebne mjere opreza pri rukovanju (vidjeti uputu o lijeku)

Samo za jednokratnu primjenu

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/275/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE
--

LITAK 2 mg/ml otopina za injekciju
kladribin
Potkožno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg/5 ml

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

LITAK 2 mg/ml otopina za injekciju kladribin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LITAK i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LITAK
3. Kako primjenjivati LITAK
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LITAK
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LITAK i za što se koristi

LITAK sadrži djelatnu tvar kladribin. Kladribin je citostatik. Utječe na rast zloćudnih (stanica raka) bijelih krvnih stanica koje imaju ulogu u leukemiji vlasastih stanica. LITAK se koristi za liječenje ove bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati LITAK

Nemojte primjenjivati LITAK

- ako ste alergični na kladribin ili neki drugi sastojak lijeka LITAK (naveden u dijelu 6.),
- ako ste trudni ili dojite,
- ako ste mlađi od 18 godina,
- ako imate umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega ili jetre,
- ako uzimate druge lijekove koji utječu na stvaranje krvnih stanica u koštanoj srži (mijelosupresija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite LITAK.

U bilo kojem trenutku za vrijeme ili nakon liječenja ovim lijekom, **odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako:

vam se pojavi zamagljen vid, gubitak vida ili dvostruka slika, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promjene u načinu hoda ili problemi s ravnotežom, trajna utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve to mogu biti simptomi **ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga** poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

Ako ste imali ove simptome prije početka liječenja kladribinom, **obavijestite svog liječnika** o svim promjenama tih simptoma.

Obavijestite liječnika ako imate ili ste imali:

- tegobe s jetrom ili bubrezima
- **infekcije:**
 - ako bolujete od infekcije, potrebno ju je liječiti prije nego počnete primjenjivati LITAK.
 - primijetite li ikakve znakove infekcije (kao što su simptomi slični gripi ili vrućica) tijekom ili nakon liječenja lijekom LITAK, odmah obavijestite svog liječnika.
- vrućicu.

Prije i tijekom liječenja lijekom LITAK, redovito ćete raditi krvne pretrage radi provjere sigurnosti nastavka liječenja. Liječnik može odlučiti da morate primiti transfuziju krvi kako bi se popravio broj krvnih stanica. Uz to će Vam provjeravati ispravnu funkciju jetre i bubrega.

Želite li začeti dijete, recite to svome liječniku prije početka liječenja lijekom LITAK. Ne smijete začeti dijete tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja lijekom LITAK. Liječnik Vam može dati savjet o mogućnosti pohranjivanja duboko zamrznute sperme (kriokonzervacija).

Drugi lijekovi i LITAK

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Osobito trebate reći liječniku ako uzimate neke od lijekova koji sadrže:

- kortikosteroide, koji se obično koriste za liječenje upale
- antivirusne lijekove, koji se koriste za liječenje virusnih infekcija.

Ne smijete primjenjivati LITAK s drugim lijekovima koji utječu na stvaranje krvnih stanica u koštanoj srži (mijelosupresija).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ne smijete primjenjivati LITAK. Morate primjenjivati odgovarajuću kontracepcijsku zaštitu tijekom liječenja i najmanje šest mjeseci nakon posljednje doze lijeka LITAK. Ako tijekom liječenja nastupi trudnoća, odmah obavijestite liječnika.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja lijekom LITAK i najmanje šest mjeseci nakon posljednje doze lijeka LITAK.

Upravljanje vozilima i strojevima

LITAK jako utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjetite pospanost, koja nastaje zbog sniženja broja crvenih krvnih stanica prouzročenog liječenjem lijekom LITAK, ili omaglicu, ne smijete upravljati vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati LITAK

Uvijek primijenite LITAK točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će izračunati dozu prema Vašoj tjelesnoj težini i detaljno Vam objasniti plan liječenja. Preporučena dnevna doza je 0,14 mg po kg tjelesne težine tijekom pet uzastopnih dana (jedna kura liječenja).

LITAK se mora ubrizgati pod kožu (potkožna injekcija) u približno isto vrijeme svaki dan. Ako sami ubrizgavate LITAK, liječnik ili medicinska sestra prvo Vam moraju pokazati kako se to radi. Detaljne upute za davanje injekcije nalaze se na kraju ove upute.

Možete dobiti i dodatni lijek koji sadrži alopurinol kao djelatnu tvar kako bi se smanjila suvišna količina mokraćne kiseline.

Ako primijenite više lijeka LITAK nego što ste trebali

U slučaju da ubrizgate krivu dozu, odmah obavijestite liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti LITAK

Nemojte ubrizgati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U slučaju da propustite ubrizgati dozu, odmah obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, lijek LITAK može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako imate neke od sljedećih simptoma tijekom ili nakon liječenja lijekom LITAK, odmah obavijestite svog liječnika:

- ikakve znakove infekcije (kao što su simptomi slični gripi)
- vrućicu

Ne može se isključiti ponovna pojava zloćudne bolesti (raka). To znači da je rizik od razvoja zloćudne bolesti u budućnosti kod Vas nešto veći nego kod zdravih ljudi. Taj donekle povećan rizik može biti posljedica leukemije vlasastih stanica ili lijekova koji se koriste za liječenje te bolesti, uključujući LITAK.

Mogu nastati sljedeće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije
- vrućica
- snižen broj određenih bijelih krvnih stanica (neutrofili i limfociti) i krvnih pločica na krvnim pretragama
- snižen broj crvenih krvnih stanica, što može dovesti do anemije, sa simptomima kao što su umor i pospanost
- smanjena funkcija imunološkog sustava
- glavobolja, omaglica
- nenormalni šum disanja, abnormalni zvukovi u prsištu, kašalj
- mučnina, povraćanje, zatvor i proljev
- izbijanje osipa na koži, oticanje crvenilo kao i bolnost oko mjesta primjene injekcije, znojenje
Kožne reakcije su većinom blage do umjerene i obično se povlače u roku od nekoliko dana.
- umor, zimice, smanjeni apetit
- slabost.

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- ponovna pojava zloćudne bolesti (raka).
- snižen broj krvnih pločica, što može prouzročiti neobična krvarenja (na primjer, iz nosa ili u kožu)
- pospanost, tjeskoba
- ubrzan rad srca, abnormalni srčani tonovi, snižen krvni tlak, smanjena prokrvljenost srčanog mišića
- nedostatak zraka, oticanje plućnog tkiva zbog infekcije, upala usta i jezika
- bolovi u trbuhu i prisutnost prevelike količine plinova u želucu ili crijevima, većinom blaga povećanja laboratorijskih vrijednosti jetrenih pokazatelja (bilirubin, transaminaze), koja se vraćaju na normalne vrijednosti nakon završetka liječenja
- svrbež, izbijanje osipa na koži uz svrbež (koprivnjača), crvenilo kože i bolnost kože
- oticanje tkiva (edemi), loše osjećanje, bolovi (bolovi u mišićima, bolovi u zglobovima i bol u kostima).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)

- anemija uzrokovana raspadom crvenih krvnih stanica
- pospanost, utrnulost i trnci u koži, slabost, tromost, poremećaj perifernih živaca, smetenost, narušena sposobnost koordinacije pokreta
- upala oka
- grlobolja
- upala vena
- veliki gubitak na tjelesnoj težini.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 osoba)

- smanjena funkcija jetre
- smanjena funkcija bubrega
- komplikacije prouzročene liječenjem raka zbog raspada stanica raka
- reakcija odbacivanja na transfuzije krvi
- povećan broj određenih bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- moždani udar
- poremećaji govora i gutanja
- zatajenje srca
- nenormalni srčani ritam
- nesposobnost srca da održi odgovarajuću cirkulaciju krvi
- opstrukcija crijeva
- ozbiljne alergijske kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom ili Lyellov sindrom).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 000 osoba)

- depresija, epileptički napadaj
- otok vjeđe
- krvni ugrušak u plućima
- upala žučnog mjehura
- smanjena funkcija organa zbog velikih količina posebne tvari u tijelu (glikoproteina).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati LITAK

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

LITAK se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza „Rok valjanosti” ili kratice „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

S mikrobiološkog stanovišta, osim ako način otvaranja lijeka ne nosi rizik od mikrobiološkog zagađenja, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, korisnik je odgovoran za uvjete i vrijeme čuvanja.

LITAK se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je bočica oštećena ili da otopina nije bistra ili da sadrži čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LITAK sadrži

- Djelatna tvar je kladribin. Jedan ml otopine sadrži 2 mg kladribina. Jedna bočica sadrži 10 mg kladribina u 5 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako LITAK izgleda i sadržaj pakiranja

LITAK je dostupan u staklenim bočicama koje sadrže 5 ml bistre, bezbojne otopine za injekciju. Veličine pakiranja su 1 ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet .

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA DAVANJE INJEKCIJE

Ovaj dio sadrži informacije o načinu davanja injekcije lijeka LITAK. Nemojte si sami pokušati dati injekciju osim ako ste dobili upute od liječnika ili medicinske sestre. Liječnik će Vam reći koliko Vam je lijeka LITAK potrebno i koliko često i kada si trebate ubrizgati lijek. LITAK se ubrizgava u tkivo odmah ispod kože (potkožna injekcija). Imate li pitanja u pogledu davanja injekcije, obratite se svome liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

LITAK je citotoksičan lijek i stoga njime treba oprezno rukovati. Kad bolesnik ne daje sam sebi LITAK, preporučuje se uporaba rukavica i zaštitne odjeće za jednokratnu uporabu tijekom rukovanja i primjene lijeka LITAK. Ako LITAK dođe u dodir s kožom ili očima, zahvaćeno područje isperite obilnom količinom vode. Trudnice moraju izbjegavati kontakt s lijekom LITAK.

Što mi je potrebno za davanje injekcije?

Kako biste si sami dali potkožnu injekciju, potrebno Vam je:

- jedna bočica lijeka LITAK (ili dvije bočice ako trebate ubrizgati više od 5 ml). Nemojte koristiti bočice koje su oštećene ili otopinu koja nije bistra ili sadrži čestice.
- jedna sterilna štrcaljka (npr. 10 ml LUER štrcaljka),
- jedna sterilna injekcijska igla (npr. 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4”),
- rupčići natopljeni alkoholom,
- spremnik otporan na probadanje za sigurno odlaganje upotrijebljenih štrcaljki.

Što trebam učiniti prije davanja potkožne injekcije lijeka LITAK?

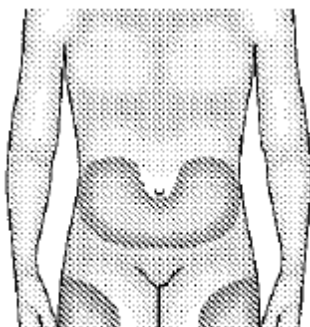
1. Prije ubrizgavanja neka se LITAK ugrije do sobne temperature.
2. Temeljito operite ruke.
3. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što Vam je potrebno na dohvat ruke.

Kako pripremiti injekciju?

Prije ubrizgavanja lijeka LITAK morate učiniti sljedeće:

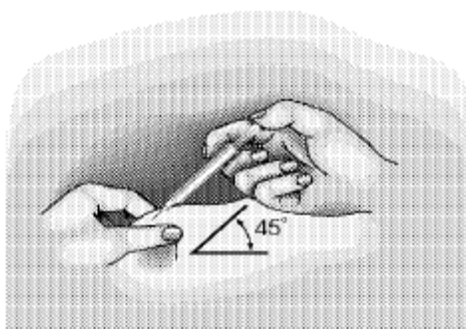
1. Uklonite crvenu zaštitnu kapicu s bočice lijeka LITAK. Nemojte ukloniti gumeni čep s bočice. Očistite gumeni vrh bočice pomoću rupčića natopljenog alkoholom. Izvadite štrcaljku iz omota bez dodirivanja vrha štrcaljke. Izvadite injekcijsku iglu iz omota i učvrstite je na vrh štrcaljke. Uklonite poklopac s igle bez dodirivanja igle.
2. Gurnite iglu kroz gumeni čep bočice i preokrenite bočicu i štrcaljku. Vrh igle mora biti uronjen u otopinu.
3. Uvucite ispravan volumen lijeka LITAK u štrcaljku povlačenjem klipa (liječnik će Vam reći koliko ml lijeka LITAK trebate ubrizgati).
4. Izvadite iglu iz bočice.
5. Provjerite da u štrcaljki nije zaostao zrak: usmjerite iglu prema gore i istisnite zrak.
6. Provjerite da imate ispravan volumen.
7. Odmah ubrizgajte.

Gdje treba dati injekciju?



Najprikladnija mjesta za davanje injekcije prikazana su na slici: vrh bedara i trbuha, osim područja oko pupka. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može također koristiti vanjsku površinu nadlaktice ili stražnjicu.

Kako dati injekciju?



1. Dezinficirajte kožu pomoću rupčića natopljenog alkoholom, pričekajte da se osuši i uštipnite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja.
2. Uvedite iglu u kožu pod kutem od 45°C, kako je prikazano na slici.
3. Blago povucite klip kako biste provjerili da krvna žila nije probijena. Pojavi li se krv u štrcaljki, izvucite iglu i ponovno je uvedite u drugo mjesto.
4. Polagano i ravnomjerno ubrizgavajte tekućinu tijekom približno jedne minute, držeći kožu između prstiju.

5. Nakon ubrizgavanja tekućine uklonite iglu.
6. Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik otporan na probadanje. Za svaku injekciju koristite novu štrcaljku i injekcijsku iglu. Bočice su samo za jednokratnu uporabu. Neupotrijebljeni sadržaj vratite svome liječniku ili ljekarniku koji će ga odstraniti na odgovarajući način.

Odlaganje upotrijebljenih štrcaljki

Odložite štrcaljke u spremnik otporan na probadanje i čuvajte izvan dohvata i pogleda djece.

Odložite spremnik prema uputama liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ne bacajte upotrijebljene štrcaljke u običnu kantu za kućni otpad.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kladribin (osim lijekova s indikacijom multiple skleroze), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o izlučivanju kladribina u majčino mlijeko dostupne iz literature, PRAC smatra da je izlučivanje kladribina u majčino mlijeko barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da u skladu s time treba izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kladribin (osim lijekova s indikacijom multiple skleroze).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kladribin (osim lijekova s indikacijom multiple skleroze), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže kladribin (osim lijekova s indikacijom multiple skleroze) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.