

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

LITAK 2 mg/l stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 2 mg af kladribíni (2-CdA). Sérhvert hettuglas inniheldur 10 mg af kladribíni í 5 ml lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LITAK er ætlað til meðferðar á háfrumuhvítblæði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækni með reynslu af krabbameinslyfjameðferð hefji meðferðina með LITAK.

Skammtar

Ráðlagður skammtur við háfrumuhvítblæði er ein meðferðarlota af LITAK með einni inndælingu undir húð með daglega skammtinum 0,14 mg/kg líkamsþyngdar í 5 daga samfleytt.

Ekki er mælt með að vikið sé frá ofangreindum skömmtum.

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Meðferð eldri sjúklinga á að miðast við sérstakt mat hverju sinni og fylgst skal vel með blóðhag og starfsemi nýrna og lifrar. Áhættan veldur því að meta verður hvert tilvik sérstaklega (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki eru fyrirliggjandi neinar upplýsingar um notkun LITAK hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Frábendingar eru um notkun LITAK hjá sjúklingum með meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 50 ml/mín.) eða með meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig > 6) (sjá kafla 4.3, kafla 4.4 og kafla 5.2).

Börn

Ekki má nota LITAK handa börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf

LITAK kemur fyrir sem stungulyf, lausn, tilbúið til notkunar. Draga skal ráðlagðan skammt beint upp í sprautu og gefa með inndælingu undir húð sem stakan skammt án þynningar. Athuga skal hvort LITAK inniheldur agnir eða er upplitað fyrir lyfjagjöf. Láta skal LITAK ná stofuhita fyrir lyfjagjöf.

Ef sjúklingur gefur sjálfum sér lyfið

Sjúklingur getur sjálfur gefið LITAK. Sjúklingar eiga að fá viðeigandi leiðbeiningar og þjálfun. Nákvæmar upplýsingar er að fá í fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir kladribíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstagjöf.

Sjúklingar yngri en 18 ára.

Meðalskert eða alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 50 ml/mín.) eða meðalskert eða alvarlega skert lifrastarfsemi (Child-Pugh-stig > 6) (sjá einnig kafla 4.4).

LITAK skal ekki nota samtímis öðrum mergbælandi lyfjum

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kladribín er æxlishefjandi og ónæmisbælandi lyf sem getur valdið talsverðum eitúráhrifum, svo sem merg- og ónæmisbælingu, langvarandi eitilfrumnafæð og tækifærissýkingum. Fylgjast skal grannt með eitúráhrifum á blóðhag og önnur líffæri hjá sjúklingum í kladribínmeðferð.

Mælt er með sérstakri aðgát og meta skal vandlega áhættu/ávinning ef gefa á kladribín sjúklingum, sem eru í aukinni sýkingarhættu, hafa þekktan beinmergsbrest eða íferð, hafa áður fengið mergbælandi meðferð, eða hafa þekkta nýrna- eða lifrabílu eða grun um slíkt. Meðhöndla á virkar sýkingar áður en sjúklingar fá kladribínmeðferð. Þótt ekki sé að jafnaði mælt með fyrirbyggjandi meðferð getur hún komið að gagni hjá sjúklingum með skerta starfsemi ónæmiskerfis á undan meðferð með kladribíni eða hjá sjúklingum þar sem kynningaleysi er þegar til staðar.

Ef um er að ræða alvarlegar eitúrvirkanir ætti lækinn að íhuga að fresta eða hætta meðferð með lyfinu þangað til ekki ber lengur á alvarlegum aukaverkunum. Ef um sýkingar er að ræða ætti að beita sýklalyfjum eftir þörfum.

Mælt er með því að sjúklingar, sem gefið er kladribín, fái geislaða blóðhluta til að koma í veg fyrir hýsilhöfnunarsótt (GVHD-Ta) af völdum blóðhlutagjafa.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þ.m.t. banvæn tilvik, við notkun kladribíns. Tilkynningar um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu bárust 6 mánuðum til nokkrum árum eftir meðferð með kladribíni. Í nokkrum tilvikanna hefur verið tilkynnt um tengsl við langvarandi eitilfrumnafæð. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga skal höfð í huga sem mismunagreining hjá sjúklingum ef ný eða versnandi taugaeinkenni, skilvitleg- eða hegðunareinkenni koma fram.

Tillögur að því hvernig meta á ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru m.a. sérfræðiráðgjöf taugalæknis, segulómmyndun á heila og með DNA prófi fyrir JC veirum (JCV) í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnun (polymerase chain reaction (PCR)) eða prófi fyrir JCV í heilasýni. Neikvæð niðurstaða á prófi fyrir JCV með kjarnsýrumögnun útilokar ekki ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Sé ekki hægt að staðfesta aðra sjúkdómsgreiningu getur það gefið tilefni til frekari eftirfylgni og rannsókna. Meðferð með kladribíni skal hætt fyrir fullt og allt hjá sjúklingum við grun um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

Síðkomin illkynja æxli

Eins og þekkt er um aðrar nukleósíðahliðstæður tengist kladribínmeðferð mergbælingu og mikilli og langvarandi ónæmisbælingu. Meðferð með slíkum efnum framkomu síðkominna (secondary) illkynja æxla. Búast má við síðkomnum illkynja æxlum hjá sjúklingum með háfrumuhvítblæði. Tíðni þeirra er á mjög breiðu sviði, frá 2% til 21%. Mesta hættan er eftir 2 ár frá greiningu og að meðaltali milli 40 og 66 mánaða. Vaxandi tíðni síðkominna illkynja æxla er 5% eftir 5 ár, 10-12% eftir 10 ár og 13-14% eftir 15 ár frá greiningu háfrumuhvítblæðis. Eftir kladribín er tíðni síðkominna illkynja æxla frá 0% til 9,5% að liðnum meðaleftirlitstíma sem var 2,8–8,5 ár. Tíðni síðkominna illkynja æxla eftir meðferð með LITAK var 3,4% hjá öllum 232 sjúklingunum með háfrumuhvítblæði sem fengu meðferð á 10 ára tímabili. Hæsta tíðni síðkominna illkynja æxla með LITAK var 6,5% að liðnu 8,4 ára eftirliti. Því skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum sem gefið hefur verið kladribín.

Blóðmeinafræðilegar eiturverkanir

Beinmergsbæling er sýnilegust fyrsta mánuðinn eftir meðferð og þörf getur verið á rauðkorna- og blóðflögugjöf. Sjúklinga með einkenni um beinmergsbælingu þarf að meðhöndla með varúð því gera má ráð fyrir frekari bælingu. Meta þarf vel áhættu og ávinning af þessari meðferð hjá sjúklingum með virka sýkingu eða grun um slíkt. Aukin hætta er á mikilli mergeitrun og langvarandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum sem hafa sjúkdómstengda beinmergsfiferð eða hafa áður fengið mergbælandi meðferð. Skammtaminnkun og reglulegt eftirlit með slíkum sjúklingum er nauðsynlegt. Blóðfrumnafæð gengur að jafnaði fljótt til baka og tíðni frumubrests í beinmerg fer eftir skammtastærð. Gera má ráð fyrir aukinni tíðni tækifærissýkinga meðan á meðferð með LITAK stendur og í hálf t. á eftir. Nauðsynlegt er að fylgjast nákvæmlega og reglulega með blóðhag meðan á meðferð með LITAK stendur og fyrstu tvo til fjóra mánuðina eftir að henni lýkur til að greina hugsanlegar aukaverkanir og fylgikvilla þeirra (blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð, blóðflagnafæð, sýkingar, blóðlýsa eða blæðingar), og til að fylgjast með afturbata blóðhags. Sótthiti af óþekktum uppruna sést oft hjá sjúklingum í meðferð við háfrumuhvítblæði og ber mest á honum fyrstu fjórar vikur meðferðarinnar. Kanna ber uppruna hita á hefðbundinn hátt með viðeigandi rannsóknum og geislagreiningu. Sýking finnst í innan við þriðjungi tilfella með hita. Sé um hita að ræða sem rekja má til sýkingar eða kyrningaleysis er ábending um notkun sýklalyfs.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun LITAK fyrir sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Klínísk reynsla er afar takmörkuð og öryggi LITAK hjá slíkum sjúklingum hefur ekki verið vel staðfest (sjá kafla 4.3 og 5.2). Fara þarf með gát í meðferð sjúklinga sem hafa skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi eða grun um slíkt. Eins og fram kemur í klínískum ábendingum er ráðlagt að meta reglulega starfsemi nýrna og lifrar meðan á meðferð með LITAK stendur.

Aldraðir

Meðferð eldri sjúklinga á að miðast við sérstakt mat hverju sinni og fylgst skal vel með blóðhag og starfsemi nýrna og lifrar. Áhættan veldur því að meta verður hvert tilvik sérstaklega (sjá kafla 4.2).

Hindrun æxlissundrunarheilkennis

Hjá sjúklingum með umfangsmikið æxli á að hefja fyrirbyggjandi meðferð með allópúrínóli, til að hafa hemil á styrk þvagsýru í sermi, ásamt nægjanlegri eða aukinni vökvun, 24 klst. áður en meðferð hefst með krabbameinslyfjum. Daglegur 100 mg skammtur af allópúrínóli gefinn um munn er ráðlagður í tvær vikur. Safnist þvagsýra upp yfir venjuleg mörk má auka skammtinn af allópúrínóli í 300 mg á dag.

Frjósemi

Karlmönnum, sem gefið er kladribín, skal ráðleggja að geta ekki barn í allt að 6 mánuði eftir meðferð og leita ráða um frýstingu sæðis fyrir meðferð vegna möguleika á ófrjósemi af völdum meðferðar með kladribíni (sjá kafla 4.6 og 5.3.).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna hugsanlegrar aukningar á eituráhrifum á blóðhag og beinmergsbælingu má ekki nota kladribín með öðrum mergbælandi lyfjum. Ekki hefur orðið vart við áhrif kladribíns á virkni annarra æxlishefjandi lyfja í rannsóknum *in vitro* (doxórúbísín, vinkristín eða kýtarabín) eða *in vivo*. Hins vegar leiddi *in vitro* rannsókn í ljós víxlmótstöðu (cross resistance) milli kladribíns og klórmetíns (sinnepsgass); varðandi kýtarabín hefur einn höfundur lýst víxlverkun *in vivo* án virkniskerðingar.

Vegna svipaðra innanfrumuumbrota getur orðið víxlmótstaða gegn öðrum núkleósíðhliðstæðum, svo sem flúdarabíni eða 2'-deoxýkóformysíni. Þess vegna er ekki ráðlegt að gefa núkleósíðhliðstæður á sama tíma og kladribín.

Komið hefur í ljós að barksterar auka hættu á alvarlegum sýkingum þegar þeir eru notaðir á sama tíma og kladribín og á því ekki að gefa samtímis kladribíni.

Þar eð búast má við milliverkunum við lyf sem verða fyrir innanfrumufosfórun, svo sem veirulyf eða adenósínupptökuhema, er ekki mælt með notkun þeirra samtímis kladribíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Kladribín veldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið meðan á meðgöngu stendur. Rannsóknir á dýrum og á mannafrumum á rannsóknastofu sýndu að kladribín veldur vansköpun og stökkbreytingum. Kladribín má ekki gefa barnshafandi konum.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með kladribíni stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af kladribíni. Komi til þungunar meðan á meðferð með kladribíni stendur skal upplýsa konuna um hættuna sem fóstroinu stafar af lyfinu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr tilfellarannsóknum hafa sýnt að kladribín skilst út í brjóstamjólk. Magnið hefur ekki enn verið staðfest. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum á brjóstmylkinga má ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með kladribíni stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af kladribíni.

Frjósemi

Áhrif kladribíns á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð hjá dýrum. Hins vegar leiddi rannsókn á eiturverkunum sem framkvæmd var á cynomolgus öpum í ljós að kladribín bælir þroska ört myndaðra frumna, þ.m.t. frumna í eistum. Áhrif á frjósemi manna eru ekki þekkt. Búast má við að æxlishefjandi lyf eins og kladribín sem trufla DNA-, RNA- og próteinmyndun hafi aukaverkanir á kynfrumumyndun manna (sjá kafla 5.3).

Karlmönnum, sem gefið er kladribín, skal ráðleggja að geta ekki barn í allt að 6 mánuði eftir meðferð og leita ráða um frystingu sæðis fyrir meðferð vegna möguleika á ófrjósemi af völdum meðferðar með kladribíni (sjá kafla 4.4.).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

LITAK hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef vart verður við tiltekna aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni (t.d. svimi, mjög algengur, eða svefnhöfgi sem getur komið fram vegna blóðleysis sem er mjög algengt) skal ráðleggja sjúklingum frá því að aka og stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mjög algengar aukaverkanir, sem greindust í þrem þýðingamestu klínísku rannsóknunum á kladribíni meðal 279 sjúklinga í meðferð við ýmsum ábendingum og hjá 62 sjúklingum með háfrumuhvítblæði (HCL) voru mergbæling, einkum alvarleg hlutleysiskyrmingafæð (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), alvarleg blóðflagnafæð (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) og alvarlegt blóðleysi (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), ásamt alvarlegri ónæmisbælingu/eitilfrumnafæð (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), sýkingum (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) og hita (allt að 64%).

Hiti, án jákvæðrar ræktunar, eftir meðferð með LITAK kemur fyrir í 10-40% sjúklinga með háfrumuhvítblæði en greinist sjaldan meðal sjúklinga með aðrar tegundir æxla. Upplýsingar um húðútbrot (2-31%) liggja einkum fyrir hjá sjúklingum sem fá samtímis önnur lyf sem vitað er að valda útbrotum (sýklalyf og/eða allópúrínól). Aukaverkanir frá meltingarvegi, svo sem ógleði (5-28%), uppköst 1-13%, niðurgangur (3-12%) og einnig þreyta (2-48%), höfuðverkur (1-23%), og minni matarlyst (1-22%) hafa sést við kladribínmeðferð. Ólíklegt er að kladribín valdi hárlosi, en vægt og tímabundið hárlos kom fram hjá 4/253 sjúklingum við meðferð en var þó ekki augljóslega tengt notkun kladribíns.

Tafla yfir aukaverkanir

Á eftirfarandi lista má sjá aukaverkanir sem komið hafa í ljós, samkvæmt tíðniflokkun og flokkun eftir líffærum. Tíðnin er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$) tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Alvarleikinn kemur fram í textanum undir töflunni.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar: Sýkingar* (t.d. lungnabólga* , blóðsýking*)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Algengar: Síðkomin æxlismyndun* Mjög sjaldgæfar: æxlislýsuheilkenni*
Blóð og eitlar	Mjög algengar: Blóðfrumufæð/mergbæling*, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, eitilfrumnafæð Sjaldgæfar: blóðlýsublóðleysi* Mjög sjaldgæfar: offjölgun eósínfíkla Koma örsjaldan fyrir: mýlildi
Ónæmiskerfi	Mjög algengar: ónæmisbæling* Mjög sjaldgæfar: hýsilhöfnunarsótt*,
Efnaskipti og næring	Mjög algengar: minni matarlyst Sjaldgæfar: kröm (cachexia)
Taugakerfi	Mjög algengar: höfuðverkur, svimi Algengar: svefnleysi, kvíði Sjaldgæfar: svefnhöfði, náladofi, deyfð, fjöltaugakvillar, ringlun, óstöðugar hreyfingar (ataxia) Mjög sjaldgæfar: heilaslag, taugatengdir tal- og kyngingarörðugleikar Koma örsjaldan fyrir: þunglyndi, flog
Augu	Sjaldgæfar: tárubólga Koma örsjaldan fyrir: hvarmaþroti
Hjarta	Algengar: hraðsláttur, hjartaóhljóð, lágþrýstingur, blóðnasir, blóðþurrð í hjartavöðva* Mjög sjaldgæfar: hjartabilun, gáttatif, vantemprun hjarta
Æðar	Mjög algengar: purpuri Algengar: depilblæðingar, blæðingar* Sjaldgæfar: bláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar: óeðlileg hljóð með andardrætti, óeðlileg hljóð í brjósti, hósti Algengar: mæði, millivefslungnabólga að jafnaði af völdum sýkingar, slímhimnubólga Sjaldgæfar: hálsbólga Koma örsjaldan fyrir: lungnablóðrek
Meltingarfæri	Mjög algengar: velgja, uppköst, harðlífi, niðurgangur Algengar: kviðverkir, vindgangur Mjög sjaldgæfar: garnastífla
Lifur og gall	Algengar: afturhverf og að jafnaði væg hækkun á bílíurúbíni og transamínösum Mjög sjaldgæfar: lifrabilun Koma örsjaldan fyrir: gallblöðrubólga
Húð og undirhúð	Mjög algengar: Útbrot, staðbundin útbrot, óeðlileg svitamyndun Algengar: kláði, húðverkur, hörundsroði, ofsakláði Mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson heilkenni/Lyell heilkenni
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: vökvaverkir, liðverkir, liðbólga, beinverkir
Nýru og þvagfæri	Mjög sjaldgæfar: nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: viðbrögð á stungustað, hiti, þreyta, hrollur, þróttleysi Algengar: bjúgur, lasleiki, sársauki

*Sjá lýsingar í kaflanum hér á eftir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir, aðrar en á blóðhag

Aukaverkanir aðrar en á blóðhag eru að jafnaði vægar eða í meðallagi alvarlegar. Að jafnaði er ekki er ekki nauðsynlegt að nota ógleðilyf við ógleði. Aukaverkanir á húð og undirhúð eru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og tímabundnar og hverfa venjulega á 30 daga lotutíma.

Blóðhagur

Vegna þess að sjúklingar með virkt hárfrumuhvítblæði hafa yfirleitt lág blóðgildi, einkum fækkun hlutleysiskyrninga, sést alvarleg tímabundin hlutleysiskyrningafæð ($< 1,0 \times 10^9/l$) í yfir 90% tilvika. Notkun vaxtarþátta blóðmyndunarvefs flýtir hvorki fyrir fjölgun hlutleysiskyrninga né dregur úr tíðni hita. Alvarleg blóðflagnafæð ($< 50 \times 10^9/l$) sést hjá um 20% til 30% allra sjúklinga. Búast má við eítílfrumnafæð, sem varir í nokkra mánuði, og ónæmisbælingu með aukinni áhættu á sýkingum. Endurkoma frumdráps-T-eítílfrumna og náttúrulegra drápsfrumna á sér stað innan þriggja til 12 mánaða. Full endurkoma T-hjálparfrumna og B-eítílfrumna getur tekið allt að tvö ár. Kladribín veldur alvarlegri og langvinnri fækkun CD4+ og CD8+ T-eítílfrumna. Sem stendur er ekki fyrir hendi reynsla á hugsanlegum langvinnum afleiðingum þessarar ónæmisbælingar.

Sýkingar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um alvarlega langvinna eítílfrumnafæð sem þó hefur ekki verið hægt að tengja síðari sýkingum. Mjög algengar alvarlegar aukaverkanir, sem leiða í sumum tilvikum til dauða, eru tækifærissýkingar (t.d. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listería, hvítseppur, herpesveirur, cýtómegalóveira og óalgengar mýkóbakteríur. Fjörutíu af hundraði sjúklinga, sem voru í meðferð með LITAK í skammtastærðinni 0,7 mg/kg af líkamsþyngd í hverri meðferðarlotu, fengu sýkingar. Þessar sýkingar voru að jafnaði alvarlegri en þær sýkingar sem greindust hjá 27% allra sjúklinga sem fengu minni skammt, 0,5 mg/kg af líkamsþyngd í hverri meðferðarlotu. Fjörutíu og þrjú prósent sjúklinga með hárfrumuhvítblæði fengu sýkingar við venjulega skammtastærð. Líta verður á þriðjung þessara sýkinga sem alvarlega (t.d. blóðeitrun, lungnabólga). Tilkynnt hefur verið um að minnsta kosti 10 tilvik af bráðu sjálfsnæmis blóðlýsublóðleysi. Allir sjúklingarnir svöruðu sterameðferð.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Alvarlegar aukaverkanir, svo sem garnastífla, alvarleg lifrabíllun, nýrnabilun, hjartabilun, gáttatitringur, súrefnisskortur í hjartavöðva, heilablóðfall, taugatengdir tal- og kyngingarerfiðleikar, æxlissundrunarheilkenni ásamt bráðri nýrnabilun, hýsilhöfnunarsótt í kjölfar blóðhlutagjafa, Stevens-Johnson-heilkenni/Lyelles-heilkenni (skinnflagningsbólga af völdum eitrunar), blóðlýsublóðleysi, eósiníklafjöld (með hörundsroða, kláða, og andlitsbjúg) eru mjög sjaldgæfar.

Dauðsföll

Flest dauðsföll, sem rekja má til lyfsins, stafa af sýkingum. Önnur sjaldgæf, banvæn tilvik, sem skráð hafa verið í tengslum við LITAK-lyfjameðferð, voru síðkomin illkynja æxli, heilablóðfall og hjartaáfall, hýsilhöfnunarsótt í kjölfar endurtekinna gjafa ógeislaðra blóðhluta, æxlissundrunarheilkenni með hækkaðri þvagsýru í blóði, efnaskiptablóðsýring, og bráð nýrnabilun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni um ofskömmtun sem oft komu fram eru ógleði, uppköst, niðurgangur, mikil beinmergsbæling (m.a. blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð og kyrningaleysi), bráð nýrnabilun og einnig óafturkræf eituráhrif á taugar (helftarlömun/útlimalömun), Guillain-Barré heilkenni og Brown-Séquard-heilkenni. Bráðum, óafturkræfum eiturveikunum á taugar og nýru hefur verið lýst hjá einstökum sjúklingum sem fengu skammt sem var ≥ 4 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir hárfrumuhvítblæði.

Ekkert móteitur er til. Meðferð ofskömmtnar kladribíns er að hætta lyfjagjöf strax, fylgjast náið með sjúklingi og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð (blóðgjafir, blóðskilun, blóðsíun sýklalyf o.s.frv.). Fylgjast á með blóðhag sjúklinga sem fengið hafa of stóran skammt af kladribíni í að minnsta kosti fjórar vikur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Púrínhlíðstæður, ATC-flokkur: L01BB04

Kladribín er púrinnúkleósíðhlíðstæða með andmetabólítavirkni. Það eina sem skilur kladribín frá náttúrulegri samsvörun sinni, 2'-deoxýadenósín, er skiptiefnahvarfið vetni fyrir klór í stöðu 2 en það ver sameindina fyrir aminosviptingu með adenósín deamínasa.

Verkunarháttur

Kladribín er forlyf sem fer hratt inn í frumurnar eftir gjöf í æð þar sem innanfrumfosfórun á sér stað og virka núkleótíðið 2-klórdeoxýadenósín-5'-þrífosfat (CdATP) með deoxýcýtidínkínasa (dCK). Hið virka CdATP fyrirfinnst aðallega í frumum með mikilli dCK-virkni og lítilli deoxýnúkleótíðasavirkni, einkum í eitelfrumum og í öðrum blóðmyndunarfrumum. Frumueyðandi virkni kladribíns er háð skammtastærð. Aðrir vefir en blóðmyndunarvefir virðast ekki verða fyrir áhrifum, sem skýrir litla eiturvirkni kladribíns á aðra vefi en blóðmyndunarvef.

Ólíkt öðrum núkleósíðhlíðstæðum hefur kladribín eituráhrif á fjölgandi frumur svo og frumur í hvíld. Engin frumudrepandi áhrif sást með kladribíni í frumulínum staðbundinna illkynja æsla. Virkni kladribíns er talin felast í því, að CdATP gengur inn í kjarnsýruþræði: Nýmyndun kjarnsýru í frumuskiptingu stöðvast og viðgerðarferli kjarnsýrunnar hamlast þannig að sundurgliðnuðum kjarnsýruþráðum fjölgar og þéttni níkótínamíðínúkleótíðs og adenósínþrífosfats minnkar, jafnvel í frumum í hvíld. Enn fremur heftir CdATP ribósakjarnaredúktasa, ensímið sem breytir ribósakjarna í deoxýribósakjarna. Frumudauði stafar af orkuþurrð og sjálfseyðingu frumna.

Klínísk verkun

Í klínísku rannsókninni þar sem LITAK var gefið undir húð voru 63 sjúklingar með hárfrumuhvítblæði (33 nýgreindir sjúklingar og 30 sjúklingar með endurkominn eða ágengan sjúkdóm) meðhöndlaðir. Heildarsvörunartíðnin var 97% með langvarandi bata og voru 73% sjúklinga fullkomlega lausir við sjúkdóm eftir fjögurra ára fylgitíma.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Kladribín, gefið sem stungulyf, hefur algjört aðgengi í líkamanum; meðaltalsflatarmál undir þéttni-/tímaferli (AUC), er sambærilegt eftir stöðugt innrennsli eða tveggja tíma innrennsli með hléum og eftir inndælingu undir húð.

Dreifing

Eftir eina inndælingu undir húð með skammti sem nemur 0,14 mg/kg næst $C_{\max}$ 91 ng/ml, að jafnaði eftir aðeins 20 mínútur. Í annarri rannsókn, þar sem notuð voru 0,10 mg/kg af líkamsþyngd á dag, varð hámarksplasmaþéttni, $C_{\max}$, eftir samfelld innrennsli í æð 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 klst.) samanborið við 51 ng/ml eftir eina inndælingu undir húð ($t_{\max}$: 25 mínútur).

Millifrumuþéttni kladribíns er 128 til 375 sinnum meiri en plasmaþéttin.

Meðaldreifingarrúmmál kladribíns er 9,2 l/kg. Innanskúmsþéttni kladribíns er að jafnaði 25% með miklum einstaklingsfrávikum (5-50%).

Umbrot

Forlyfið kladribín er umbrotið innan frumna, einkum af deoxýcytidínskínasa í 2-klórdexýadenósín-5'-mónófosfat, sem enn frekar fosfórýlarað í tvífosfat af völdum núkleósíðmónófosfatkínasa og hvarfast í virka umbrotsefnið 2-klórdeoxýadenósín-5'-þrífosfat (CdATP) af völdum núkleósíðtvífosfatkínasa.

Brotthvarf

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá mönnum hafa leitt í ljós að plasmaþéttnikúrfa kladribíns fellur inn í tveggja eða þriggja hólfa líkan með α - og β -helmingunartíma sem nemur í öðru tilvikinu að jafnaði 35 mínútum og í hinu 6,7 klukkustundum. Minnkun sermisþéttni kladribíns í öðru veldi eftir inndælingu eins skammts (bolus) undir húð er sambærileg við losunarviðmið brotthvarfs eftir tveggja klukkustunda innrennsli í æð með upphafs- og lokahelmingunartíma u.þ.b. 2 klst. í öðru tilvikinu og u.þ.b. 11 klst. í hinu. Innanfrumnageymd kladribínnúkleótíða *in vivo* er greinilega lengri en geymdin í plasma: helmingunartímar, $t_{1/2}$, upphaflega 15 klst. og síðan rúmlega 30 klst., mældust í hvítblæðisfrumum.

Kladribín hverfur aðallega brott um nýrun. Nýrun skilja út óhvarfað kladribín innan 24 klukkustunda og er það að magni 15% í öðru tilvikinu og 18% í hinu af skammtinum eftir tveggja klukkustunda innrennsli og sprautun undir húð. Ekki er vitað hvað verður um afganginn. Meðalplasmaútskilnaður nemur 794 ml/mín. eftir innrennsli í æð og 814 ml/mín. eftir staka inndælingu (bolus) undir húð í skammtastærðinni 0,10 mg/kg af líkamsþyngd á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir eru til um notkun kladribíns hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 4.2 og kafla 4.4). Klínísk reynsla af notkun er afar takmörkuð og öryggi vegna notkunar LITAK hefur ekki verið staðfest með fullri vissu. Frábendingar eru um notkun LITAK hjá sjúklingum með meðalsvæsna eða alvarlega nýrnabilun eða með meðalsvæsna eða alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.3).

Notkun hjá börnum

Notkun LITAK hjá börnum hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Meðferð eldri sjúklinga á að miðast við sérstakt mat hverju sinni og fylgst skal vel með blóðhag og starfsemi nýrna og lifrar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eitúráhrif kladribíns á mýs eru í meðallagi svæsin með miðgildisbanaskammti, LD_{50} , af 150 mg/kg við gjöf í kviðarhol.

Við samfelld innrennsli í æð í 7-14 daga við rannsóknir á cynomolgus öpum var athyglinni einkum beint að ónæmiskerfinu ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), beinmerg, húð, slímhimnum, taugakerfi, eistum ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) og nýrum (≥ 1 mg/kg/dag). Ef skammtar reyndust ekki banvænir voru ábendingar þess efnis að flest eða öll áhrif lyfsins gengu hægt til baka þegar gjöf þess var hætt.

Kladribín er fósturskemmandi í músum (þegar skammtar á bilinu 1,5-3,0 mg/kg/dag voru gefnir á 6-15. degi meðgöngu). Áhrif á myndun bringubeina (sternal ossification) sást við gjöf skammta sem voru 1,5-3,0 mg/kg/dag. Aukið uppsog, minnkaður fjöldi lifandi afkvæma, lægri fósturþyngd og aukin vansköpun höfuðs, bols og útlíma sást við 3,0 mg/kg/dag. Hjá kaninum veldur kladribín vansköpun fósturs við skammtinn 3,0 mg/kg/dag (sem gefinn er á 7-19 degi meðgöngu). Við þennan skammt sást alvarleg vansköpun útlíma og veruleg minnkun varð á meðalfósturþyngd. Minnkuð beinmyndun sást við 1,0 mg/kg/dag.

Krabbameinsmyndun/stökkbreytingamyndun

Langtímarannsóknir á dýrum til að meta krabbameinsmyndandi áhrif kladribíns hafa ekki farið fram. Á grundvelli þeirra gagna sem fyrir liggja er ekki unnt að meta hættu á krabbameini hjá mönnum af völdum kladribíns.

Kladribín er frumudrepandi lyf sem veldur stökkbreytingum á ræktuðum spendýrafrumum. Kladribín er tengist kjarnsýruþráðum og hamlar myndun og viðgerð á kjarnsýru. Notkun kladribíns veldur sundrun kjarnsýru og frumudauða í ýmsum heilbrigðum og frumum og hvítblæðisfrumum og frumulínum við þéttina 5 nM til 20 µM.

Frjósemi

Áhrif kladribíns á frjósemi dýra hefur ekki verið rannsökuð. Hins vegar hefur rannsókn á eitrunaráhrifum á cynomolgus apa leitt í ljós að kladribín hamlar þroskun í ört mynduðum frumum, þ.m.t. sæðisfrumum. Áhrif á frjósemi manna eru ekki kunn. Gera má ráð fyrir að efni, sem verka gegn æxlum, svo sem kladribín, og trufla myndun deoxýríbósakjarnsýru (DNA) og ríbósakjarnsýru (RNA) og prótínmyndun, hafi slæm áhrif á kynfrumumyndun í mönnum (sjá kafla 4.4 og 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)
Saltsýra (til pH aðlögunar)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda LITAK saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Af örverufræðilegum ástæðum ætti að nota lyfið án tafar nema við opnun umbúða hafi verið tryggt að ekki sé um að ræða mengun með örverum. Ef lyfið er ekki notað strax er geymsla við notkun og aðstæður á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas af glergerð I með (brómóbútýl)gúmmítappa og álloki sem rífa má af.

Pakkningarnar innihalda 1 eða 5 hettuglös, hvert með 5 ml af lausn. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Viðhafa ber reglur um rétta meðhöndlun og förgun æxlishefjandi lyfja. Meðhöndla skal frumudrepani lyf með varúð. Gætið þess að barnshafandi konur snerti ekki lyfið.

Mælt er með því að nota einnota hanska og varnarklæðnað við meðhöndlun, undirbúning og gjöf LITAK. Ef LITAK kemst í snertingu við hörund eða slímhúð skal hreinsa svæðið vel með miklu vatni.

Skoða skal stungulyf vel og athuga hvort upplausnin sé mislituð eða hvort nokkrar agnir séu í henni, áður en lyfið er gefið.

Hvert hettuglas skal aðeins nota í eitt skipti. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14/04/2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27/03/2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Markaðsleyfishafi skal upplýsa Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins um markaðssetningaráætlun fyrir þetta lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR (PAKKNING MEÐ 1 HETTUGLASI)****1. HEITI LYFS**

LITAK 2 mg/ml stungulyf, lausn,
kladribín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 2 mg af kladribíni
10 mg/5 ml

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumklóríð, natríum hýdroxíð (til að stilla pH), saltsýru (til að stilla pH) og vatn fyrir
stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas sem inniheldur 5 ml stungulyf, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumdrepanði. Gæta þarf sérstakra varúðarráðstafana við meðhöndlun (sjá fylgiseðil)

Aðeins til notkunar einu sinni

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/275/001/IS

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR (PAKKNING MEÐ 5 HETTUGLÖSUM)****1. HEITI LYFS**

LITAK 2 mg/ml stungulyf, lausn,
kladribín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af stungulyfi, lausn inniheldur 2 mg kladribín
10 mg/5 ml

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumklóríð, natríum hýdroxíð (til að stilla pH), saltsýru (til að stilla pH) og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 hettuglös sem hvert inniheldur 5 ml stungulyf, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi. Gæta þarf sérstakra varúðarráðstafana við meðhöndlun (sjá fylgiseðil)

Aðeins til notkunar einu sinni

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/275/002/IS

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LITAK 2 mg/ml stungulyf, lausn,
kladribín

Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg/5 ml

6. ANNAÐ

Frumudrepandi

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

LITAK 2 mg/ml stungulyf, lausn kladribín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LITAK og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LITAK
3. Hvernig nota á LITAK
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LITAK
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LITAK og við hverju það er notað

LITAK inniheldur inniheldur virka innihaldsefnið kladribín. Kladribín er frumuhemjandi lyf. Það hefur áhrif á vöxt illkynja (krabbameins) hvíttra blóðkorna sem eiga hlutverki að gegna í hárfumuhvítblæði. LITAK er notað til meðferðar á þessum sjúkdómi.

2. Áður en byrjað er að nota LITAK

Ekki má nota LITAK

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kladribíni eða einhverju öðru innihaldsefni LITAK (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti
- ef þú ert yngri en 18 ára
- ef þú hefur meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi
- ef þú notar önnur lyf sem hafa áhrif á framleiðslu blóðkorna í beinmerg (mergbæling).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en LITAK er notað.

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða eftir að meðferð lýkur ef þú: finnur fyrir þokusýn, sjónmissi eða tvísýni, talörðugleikum, máttleysi í handlegg eða fótlegg, breytingu á göngulagi eða jafnvægistruflunum, þrálátum dofa, minnkaðri tilfinningu eða tilfinningaleysi, minnstruflun eða ringlun. Þetta geta allt verið einkenni **alvarlegs og hugsanlega lífshættulegs sjúkdóms í heila** sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga.

Segðu læknum frá því ef þú hefur haft þessi einkenni áður en meðferð með kladribíni hófst og þú finnur fyrir einhverjum breytingum á þeim.

Láttu lækinn vita ef þú ert með eða hefur verið með:

- lifrar- eða nýrnakvilla
- **sýkingar**
 - ef þú ert með sýkingu verður hún meðhöndluð áður þú byrjar að nota LITAK.
 - ef þú verður var/vör við einhver merki um sýkingar (t.d. einkenni sem líkjast influensu eða hita) meðan á meðferð stendur eða eftir hana áttu að segja læknum frá því.
- hita

Áður en meðferð með LITAK hefst og meðan á henni stendur verða blóðsýni tekin reglulega til að ákveða hvort óhætt sé að halda meðferðinni áfram. Læknirinn mun hugsanlega ákveða að þú þurfir að fá blóðgjöf til að auka fjölda blóðkorna. Þar að auki verður fylgst með því að lifur og nýru starfi eðlilega.

Ef þú hyggst geta barn áttu að segja læknum frá því áður en meðferð með LITAK hefst. Þú ættir ekki að geta barn meðan á meðferð stendur eða í allt að 6 mánuði eftir meðferð með LITAK. Læknirinn getur sagt þér frá þeim möguleika að geyma djúpfrost sæði (varðveisla með frýstingu).

Notkun annarra lyfja samhliða LITAK

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Einkum skal láta lækinn vita ef lyf sem innihalda eftirfarandi eru notuð:

- barksterar, almennt notaðir til að meðhöndla bólgu
- veirusýkingalyf, notuð til að meðhöndla veirusýkingar

Ekki má nota LITAK ásamt lyfjum sem hafa áhrif á framleiðslu blóðkorna í beinmerg (mergbæling).

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki nota LITAK ef þú ert barnshafandi. Þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti sex mánuði eftir síðasta skammtinn af LITAK. Ef þú verður þunguð á meðferðartímanum verðurðu að gera læknum tafarlaust viðvart.

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með LITAK stendur eða í a.m.k. sex mánuði eftir síðasta skammtinn af LITAK.

Akstur og notkun véla

LITAK hefur veruleg áhrif á getu þína til að aka og nota vélar. Ef þú finnur til syfju, sem getur stafað af litlum fjölda rauðra blóðkorna vegna LITAK meðferðar, eða svima skaltu ekki að aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á LITAK

Notið LITAK alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun reikna út skammtinn eftir líkamsþyngd þinni og útskýra skömmtunaráætlunina í smáatriðum. Mælt er með daglegum skammti sem nemur 0,14 mg á kg líkamsþyngdar í fimm daga samfleytt (stök meðferðarlota).

LITAK á að sprauta undir húð á svipuðum tíma á hverjum degi. Ef þú sprautar þig sjálf/ur með LITAK þarftu fyrst að fá nægilega þjálfun hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi. Nákvæmar leiðbeiningar um inndælingu er að finna í lok þessa fylgiseðils.

Vera má að þú fái til viðbótar lyf sem inniheldur virka efnið allópúrínól til þess að draga úr þvagsýrumyndun.

Ef notaður er stærri skammtur af LITAK en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar röngum skammti skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ef gleymist að nota LITAK

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú missir af inndælingu skammts.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur LITAK valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi meðan á meðferð með LITAK stendur eða eftir að henni lýkur:

- merki um sýkingar (eins og flensulík einkenni)
- hita

Ekki er hægt að útiloka að vart verði við illkynja sjúkdóm (krabbamein). Þetta þýðir að hættan á því að þú fái illkynja sjúkdóm seinna er örlítið hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessi örlítið meiri hættu stafar annað hvort af hárfrumuhvítblæði eða meðferðum sem notaðar eru til að meðhöndla sjúkdóminn, þ.á.m. LITAK.

Vart getur orðið við eftirfarandi aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar
- Hiti
- Lítill fjöldi tiltekinna hvítra blóðkorna (daufkyrninga og eitilfrumna) og blóðflagna í blóðrannsóknnum.
- Lítill fjöldi rauðra blóðkorna, sem getur valdið blóðleysi, ásamt einkennum eins og þreytu og svefnhöfða.
- Skert ónæmisstarfsemi líkamans
- Höfuðverkur, svimi
- Afbregðileg öndunarhljóð, afbrigðileg hljóð í brjósti, hósti
- Ógleði, uppköst, hægðatregða og niðurgangur
- Útþot á húð (útbrot), þroti, roði og eymsli kringum stungustað, svitamyndun. Húðviðbrögð eru að mestu leyti væg eða miðlungs mikil og hverfa yfirleitt innan nokkurra daga.
- Þreyta, hrollur, minnkuð matarlyst
- Slappleiki

Algengar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Endurtekinn illkynja sjúkdómur (krabbamein).
- Lítill fjöldi blóðflagna, sem getur valdið óvenjulegri blæðingu (til dæmis blóðnös eða húðblæðingu).
- Svefnleysi, kvíði.
- Aukinn hjartsláttur, afbrigðileg hljóð í hjarta, lágur blóðþrýstingur, minnkað blóðstreymi að hjartavöðva.
- Mæði, þroti í lungnavef vegna sýkingar, bólga í munni og tungu.
- Kvíðverkur og mikið loft í maga eða þörmum, að mestu leyti væg aukning rannsóknargilda í lifur (gallrauði, transamínasar) sem verða eðlileg á ný þegar meðferð er lokið.
- Kláði, útþot í húð ásamt kláða (ofsakláði), roði á húð og verkur í húð.
- Þroti í vefjum (bjúgur), vanlíðan, verkur (vöðvaverkir, liðverkir og beinverkir).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blóðleysi vegna eyðingar rauðra blóðkorna.
- Svefnleysi, náladofi, þróttleysi, aðgerðarleysi, röskun á útlægum taugum, ringlun, skert hæfni til að samhæfa hreyfingar.
- Bólga í auga.
- Hálsbólga.
- Bólga í bláæð.
- Mikið þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Minnkuð lifrarstarfsemi.
- Minnkuð nýrnastarfsemi.
- Fylgikvillar krabbameinsmeðferðar af völdum niðurbrots krabbameinsfrumna.
- Höfnun blóðgjafa.
- Aukinn fjöldi tiltekinnna hvítra blóðkorna (eósínófíklar).
- Slag.
- Truflanir á tali og við kyngingu.
- Hjartabilun.
- Afbrigðilegur taktur hjartans.
- Vangeta hjartans til að viðhalda nægri blóðrás.
- Stífla í þörmum.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð í húð (Stevens Johnson heilkenni eða Lyell heilkenni).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Þunglyndi, flogaveikiköst.
- Þroti í augnlöki.
- Segamyndun í lunga.
- Bólga í gallblöðru.
- Minnkuð virkni líffæra vegna mikils magns af tilteknu efni sem líkaminn framleiðir (glýkóprótín).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

5. Hvernig geyma á LITAK

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Ekki skal nota LITAK eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun hettuglassins og ytri öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust nema örverufræðileg mengun sé útilokuð við opnun umbúða. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notandans.

Ekki skal nota LITAK ef vart verður við að hettuglasið sé skemmt, ef lausnin er ekki tær eða ef hún inniheldur agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LITAK inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kladribín. Hver ml af lausn inniheldur 2 mg kladribín. Hvert hettuglas inniheldur 10 mg kladribín í 5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natríum klóríð, natríum hýdroxíð (til pH aðlögunar), saltsýra (til pH aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti LITAK og pakkningastærðir

LITAK fæst í hettuglögum úr gleri með 5 ml af tæru, litlausu stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir með 1 eða 5 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

LEIÐBEININGAR UM INNDÆLINGU

Í þessum kafla er að finna upplýsingar um inndælingu LITAK. Það er mikilvægt að reyna ekki inndælingu sjálfur nema hafa fengið leiðbeiningar hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi. Læknirinn mun láta þig vita hversu mikið þú þarft af LITAK, hversu oft og hvenær þú átt að sprauta þig sjálf/ur. LITAK á að sprauta í vef undir húð (inndæling undir húð). Ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi inndælinguna skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing aðstoðar.

LITAK er frumudrepandi og því skal meðhöndla það með aðgát. Ef sjúklingurinn gefur LITAK ekki sjálfur er mælt með notkun einnota hanska og hlífðarfatnaðar við meðhöndlun og lyfjagjöf LITAK. Ef LITAK kemst í snertingu við húð eða augu skal skola mengað svæði tafarlaust með miklu vatni. Barnshafandi konur skulu forðast snertingu við LITAK.

Hvað þarf að nota við inndælingu?

Til að gefa sjálf/ur inndælingu undir húð þarf eftirfarandi:

- eitt hettuglas af LITAK (eða tvö hettuglös ef þú þarft að sprauta meira en 5 ml), Notið ekki hettuglös ef þau eru skemmd eða ef lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.
- eina sæfða sprautu (t.d. 10 ml LUER-sprautu),
- eina sæfða sprautunál (t.d. 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾”),
- sprittþurrkur,
- ílát, sem ekki kemur gat á, til að farga sprautunni.

Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með LITAK?

1. Áður en þú sprautar þig áttu að láta LITAK ná herbergishita.

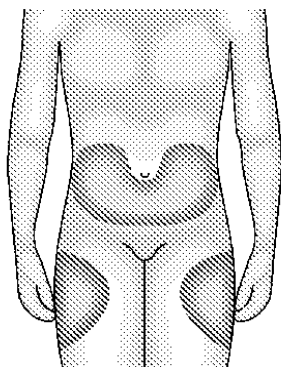
2. Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
3. Komdu þér fyrir á þægilegum og vel lýstum stað og hafðu allt sem þú þarfnast innan seilingar.

Hvernig á ég að undirbúa sprautun?

Áður en þú sprautar þig með LITAK áttu að gera sem hér segir:

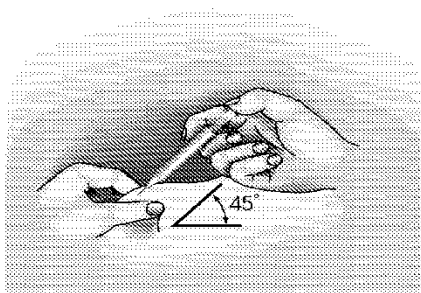
1. Fjarlægðu rauða hlífðarlokið af LITAK-hettuglasinu. Taktu ekki gúmmítappann úr hettuglasinu. Hreinsaðu gúmmítappann með sprittþurrku. Taktu sprautuna úr umbúðunum án þess að snerta endann á henni. Taktu sprautunálina úr umbúðunum og komdu henni vel fyrir á enda sprautunnar. Fjarlægðu nálarhlífina án þess að snerta nálina.
2. Þrýstu nálinni gegnum gúmmítappann á hettuglasinu og snúðu hettuglasinu og sprautunni á hvolf. Gakktu úr skugga um að endinn á nálinni sé á kafi í lausninni.
3. Dragðu rétt magn af LITAK upp í sprautuna með því að draga stimpilinn út (læknirinn segir þér hve mörgum ml af LITAK þú á að sprauta).
4. Dragðu nálinu út úr hettuglasinu.
5. Gakktu úr skugga um að ekki sé neitt loft í sprautunni: beindu nálinni upp á við og þrýstu loftinu út.
6. Gakktu úr skugga um að þú hafir rétt magn.
7. Sprautaðu þig strax.

Hvar á líkamanum á ég að sprauta mig?



Hentugustu staðirnir til að sprauta sig eru sýndir á þessari mynd: efst á lærunum og kviðnum, að undanteknu svæðinu kringum naflann. Ef einhver annar sprautar þig geturðu einnig notað utanverða upphandleggi og rasskinnar.

Hvernig sprauta ég mig?



1. Sótthreinsaðu húðina með því að nota sprittþurrku. Bíddu eftir að húðin þorni og klemmdu hana milli þumals og vísifingurs án þess að kreista hana.
2. Stingdu nálinni alveg inn í húðina með u.þ.b. 45° horni, eins og sýnt er á myndinni.

3. Togaðu örlítið í stimpilinn til að ganga úr skugga um að þú hafir ekki stungið í æð. Ef þú færð blóð upp í sprautuna áttu að draga nálina út og stinga henni inn á öðrum stað.
4. Sprautaðu vökvanum hægt og jafnt í u.þ.b. eina mínútu án þess að hætta að klípa um húðina.
5. Eftir að þú hefur sprautað vökvanum inn áttu að draga nálina út.
6. Komdu notaðri sprautu fyrir í ílát sem ekki kemur gat á. Notaðu nýja sprautu og nýja nál fyrir hverja sprautun. Hvert hettuglas á aðeins að nota einu sinni. Skilaðu læknum eða lyfjafræðingi þeim hluta lyfsins sem afgangs verður til viðeigandi förgunar.

Förgun notaðra sprautna

Komdu notuðum sprautum fyrir í ílátum sem ekki kemur gat á og geymdu þær þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fargaðu ílátinu, sem ekki kemur gat á, samkvæmt fyrirmælum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Fleygðu ekki notuðum sprautum í almenna ruslafötu heimilisins.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir kladribín (að undanskildum lyfjum með ábendingu við heila- og mænusiggi) eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um útskilnað kladribíns í brjóstamjólk úr heimildum, telur PRAC að útskilnaður kladribíns í brjóstamjólk sé að minnsta kosti sanngjarn möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda kladribín (að undanskildum lyfjum með ábendingu við heila- og mænusiggi) til samræmis.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir kladribín (að undanskildum lyfjum með ábendingu við heila- og mænusiggi) telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda kladribín (að undanskildum lyfjum með ábendingu við heila- og mænusiggi) sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna skuli breytt.