

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LITAK 2 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml tirpalo yra 2 mg kladribino (2–CdA). Kiekviename flakone yra 5 ml tirpalo, kuriame yra 10 mg kladribino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plaukuotųjų ląstelių leukozės gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą LITAK turi pradėti kvalifikuotas gydytojas, turintis vėžio gydymo chemoterapiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Plaukuotųjų ląstelių leukozei gydyti rekomenduojamas dozavimas: vienas LITAK vartojimo kursas, kurio metu penkias paras iš eilės po oda iš karto suleidžiama 0,14 mg/kg kūno svorio paros dozė.

Nurodyto dozavimo keisti nepatariama.

Senyvo amžiaus pacientams

Vartojimo vyresniems kaip 65 metų ligoniams yra nedaug. Senyvi žmonės gydomi atskirai nustatyta doze, gydymo metu būtina atidžiai sekti kraujo ląstelių kiekį ir inkstų bei kepenų funkciją. Kiekvienu atveju reikia nustatyti galimą vaistinio preparato poveikio žalą (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos pakenkimas

Duomenų apie ligonių, kurių inkstų ar kepenų funkcija yra pakenkta, gydymą LITAK, nėra. LITAK ligoniams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas ≤ 50 ml/min.), arba vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos pakenkimas (Child–Pugh rodmuo > 6), vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

LITAK negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

LITAK injekcinis tirpalas tiekiamas paruoštas vartoti. Rekomenduojama dozė tiesiogiai išsiurbiamo švirkštu ir injekcija neskiesta iš karto suleidžiama po oda. Prieš leidžiant, LITAK reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar jis nepakeitė spalvos. Prieš leidžiant, LITAK reikia sušildyti iki kambario temperatūros.

Paciento leidimasis sau pačiam

LITAK gali leisti pats pacientas. Pacientams reikia paaiškinti ir pamokyti tai atlikti. Išsami instrukcija pateikta pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

Pacientai, jaunesni kaip 18 metų.

Vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos pakenkimas (kreatinino klirensas ≤ 50 ml/min.), vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos pakenkimas, t. y. Child–Pugh rodmuo ≥ 6) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kitų mieloidinio audinio funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kladribinas yra priešnavikinį ir imunodepresinį poveikį daranti medžiaga, galinti sukelti stiprias toksines nepageidaujamas reakcijas: mieloidinio audinio funkcijos slopinimą, imunosupresiją, ilgai trunkančią limfocitopeniją ir interkurentinę infekciją. Gydant kladribinu, reikia atidžiai sekti, ar ligoniui neatsiranda toksinio poveikio kraujui ir ne kraujui požymių.

Ligoniui, kuriems yra didesnė infekcinės ligos pasireiškimo rizika, kaulų čiulpų funkcijos nepakankamumas ar infiltracija, kurie buvo gydyti mieloidinio audinio funkciją slopinančiu metodu arba kurie serga arba įtariama, kad serga, kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumu, kladribinu patariama gydyti itin atsargiai ir tik atidžiai nustačius žalos ir naudos santykį. Aktyvia infekcine liga sergančius pacientus kladribinu galima gydyti tik po to, kai išgydoma infekcinė liga. Nors apskritai apsauginis gydymas nuo infekcijos nerekomenduojamas, tačiau ligoniams, kurių imuninės sistemos funkcija prieš gydymą susilpnėjusi arba kuriems yra agranulocitozė, jis gali būti naudingas.

Jei pasireiškia sunkus toksinis poveikis, gydytojas turi spręsti, ar gydymą vaistiniu preparatu sulaukyti, ar nutraukti, kol pacientui išnyks sunkios komplikacijos. Prasidėjus infekcinei ligai, gydoma, jei reikia, antibiotikais.

Kad kladribinu gydomiems ligoniams nepasireikštų su kraujo perpylimu susijusi „transplantanto prieš šeimininką“ liga (Ts – TPŠL), patariama leisti apšvitintų kraujo ląstelių preparatų.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Vartojant kladribino gauta pranešimų apie PDL atvejus, įskaitant mirtinus atvejus. Apie PDL pranešta praėjus nuo 6 mėnesių iki kelerių metų po gydymo kladribinu. Keliais iš šių atvejų nustatyta sąsaja su ilgalaikė limfopenija. Bendrosios praktikos gydytojai turi apsvarstyti PDL galimybę atlikdami diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems pasireiškia naujų neurologinių, pažintinių arba su elgesiu susijusių požymių arba simptomų arba esami pasunkėja.

Vertinant PDL galimybę, siūloma pasikonsultuoti su neurologu, atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą ir cerebrospinalinio skysčio analizę dėl JC viruso (JCV) DNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) būdu arba atliekant galvos smegenų biopsiją su tyrimu dėl JCV. Gavus neigiamus analizės dėl JCV PGR būdu rezultatus, PDL galimybės negalima atmesti. Nepavykus nustatyti kitos diagnozės, galima toliau stebėti paciento būklę ir atlikti papildomus vertinimus. Pacientams, kuriems įtariama PDL, tolesnis gydymas kladribinu turi būti netaikomas.

Antriniai piktybiniai augliai

Gydymas kladribinu, kaip ir kitokiais nukleozido analogais, siejamas su mieloidinio audinio (kaulų čiulpų) funkcijos slopinimu bei stipria, ilgai trunkančia imunosupresija. Gydymas šiais vaistais siejamas su antrinių piktybinių auglių atsiradimu. Ligoniams, sergantiems plaukuotųjų ląstelių leukoze, gali atsirasti antrinių piktybinių auglių. Jų atsiranda 2 % – 21 % pacientų. Didžiausiai jų atsiranda antraisiais metais po diagnozės nustatymo, vidutiniškai – 40 – 66 mėn.. Bendras antrinių piktybinių auglių atsiradimo dažnis praėjus 5 m., 10 m. arba 15 m. nuo plaukuotųjų ląstelių leukozės nustatymo, yra atitinkamai yra 5 %, 10 – 12 % ir 13 – 14%. Po gydymo kladribinu antrinių piktybinių auglių atsiradimo dažnis per 2,8 – 8,5 metų sekimo laikotarpį svyravo nuo 0 % iki 9,5%. Tokių auglių atsiradimo LITAK gydytiems 323 ligoniams, sergantiems plaukuotųjų ląstelių leukoze, dažnis per 10 metų buvo 3,4 %. Didžiausias antrinių piktybinių auglių atsiradimo dažnis LITAK gydytiems pacientams per 8,4 metų sekimo laikotarpį buvo 6,5 %. Vadinasi, kladribinu gydytus žmones reikia reguliariai tirti.

Toksiškumas kraujui

Pirmąjį mėnesį po gydymo LITAK mieloidinio audinio funkcija slopinama daugiausiai, todėl gali prireikti eritrocitų ar trombocitų transfuzijų. Ligonius, kuriems yra kaulų čiulpų funkcijos slopinimo požymių, reikia gydyti atsargiai, kadangi ši funkcija gali būti slopinama dar labiau. Jeigu pacientas serga arba įtariama, kas serga, aktyvia infekcine liga, reikia atidžiai nustatyti gydymo naudą ir pavojų. Sunkaus toksinio poveikio mieloidiniam audiniui ir ilgai trunkančios imunosupresijos pasireiškimo pavojus yra didesnis tiems ligoniams, kuriems yra su liga susijusi kaulų čiulpų infiltracija arba kurie anksčiau buvo gydyti imunosupresiniu metodu. Tokiems žmonėms reikia mažinti dozę ir reguliariai juos tirti. Pancytopenija dažniausiai būna laikina, kaulų čiulpų aplazijos stiprumas priklauso nuo dozės dydžio. Gydymo kladribinu metu bei 6 mėnesius po jo interkurentinė infekcija atsiranda dažniau. Kad laiku būtų galima pastebėti nepageidaujamas reakcijas, su juo susijusias komplikacijas (anemiją, neutropeniją, trombocitopeniją, infekcinę ligą, hemolizę ar kraujavimą) ir kraujo pokyčių nykimą, gydymo metu ir 2 – 4 mėn. po jo būtina reguliariai ir atidžiai nustatinėti periferinio kraujo ląstelių kiekį. Nuo plaukuotųjų ląstelių leukozės gydomi ligoniai dažnai dėl neaiškių priežasčių karščiavoja, karščiavimas dažniausiai atsiranda per pirmąsias 4 savaites. Karščiavimo priežastį reikia nustatinėti tinkamais laboratoriniais ir radiologiniais tyrimais. Tik mažiau negu trečdalis karščiavimo epizodų būna susiję su nustatyta infekcija. Jeigu karščiavimo priežastis gali būti infekcija ar agranulocitozė, reikia gydyti antibiotikais.

Inkstų ir kepenų funkcijos pakenkimas

Duomenų apie ligonių, kurių inkstų ar kepenų funkcija pakenkta, gydymą LITAK nėra. Klinikinė tokių pacientų gydymo patirtis yra labai maža, ar juos LITAK gydyti saugu gerai neištirta (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Ligonius, kurių kepenų ar inkstų funkcija pakenkta (arba įtariama, jog gali būti pakenkta), šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai. Patariama periodiškai tirti visų LITAK gydomų pacientų inkstų ir kepenų funkciją.

Senyvo amžiaus pacientai

Senyvo amžiaus pacientai gydomi individualiai įvertinus būklę, gydymo metu būtina atidžiai sekti kraujo kūnelių kiekį ir inkstų bei kepenų funkciją. Kiekvienu atveju reikia nustatyti galimą vaistinio preparato poveikio žalą (žr. 4.2 skyrių).

Tumoro irimo sindromo profilaktika

Likus 24 valandoms iki chemoterapijos, ligoniams, kurių auglys labai išvešėjęs, reikia pradėti profilaktinį gydymą alopurinoliu, kad būtų galima sureguliuoti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume ir skirti vartoti fiziologinį arba didesnę skysčių kiekį. Siūloma 2 savaites gerti po 100 mg alopurinolio per parą. Jei kraujo serume šlapimo rūgšties koncentracija viršija normą, alopurinolio dozę galima didinti ir vartoti po 300 mg per parą.

Vaisingumas

Vyrams, gydomiems kladribinu, gydymo metu ir 6 mėnesius po jo moters apvaisinti negalima. Be to, jiems siūloma prieš gydymą užšaldyti sėklos, nes po gydymo kladribinu galimas nevaisingumas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu su kitais mieloidinio audinio funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais kladribino vartoti negalima, kadangi gali sustiprėti toksinis poveikis kraujui ir kaulų čiulpų funkcijos slopinimas. Tiek in vivo, tiek in vitro kladribino poveikio kitų priešnavikinių preparatų (doksorubicino, vinkristino, citarabino, ciklofosfamido) aktyvumui nepastebėta, tačiau tyrimų in vitro metu pasireiškė kryžminis kladribino ir chlormetino [bis(2-chloretil)amino] atsparumas. Vieno tyrėjo duomenimis, tyrimų in vitro metu pasireiškė kryžminė kladribino ir citarabino reakcija, tačiau aktyvumas nesumažėjo.

Kryžminis atsparumas galimas ir su kitais nukleozido analogais (pvz., fludarabinu arba 2'-deoksikoformicinu), kadangi ląstelėse jie metabolizuojami panašiu būdu, vadinasi, kladribino ir nukleozido analogų kartu vartoti nerekomenduojama.

Tyrimai parodė, kad kartu su kladribinu vartojami kortikosteroidai padidina sunkios infekcinės ligos galimybę, todėl kartu šių vaistinių preparatų vartoti negalima.

Įmanoma, kad pasireikš sąveika ir su kitais vaistiniais preparatais, metabolizuojamais intraląstelinio fosforilavimo būdu (antivirusiniais medikamentais) arba patekimo į ląstelę inhibitoriais, todėl jų kartu su kladribinu vartoti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kladribinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai *in vitro* su žmonių ląstelių linija parodė, jog kladribinas daro mutageninį ir teratogeninį poveikį. Kladribino negalima vartoti nėštumo metu.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 6 mėnesius po paskutinės suvartotos kladribino dozės. Jei gydymo kladribinu metu pacientė pastoja, būtina ją informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Riboti duomenys, gauti su atvejų pranešimais, parodė, kad kladribino išsiskiria į gydytų moterų pieną. Kiekis dar galutinai nenustatytas. Kadangi žindomam kūdikiui galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos, gydymo kladribinu metu ir 6 mėnesius po paskutinės kladribino dozės žindyti kūdikio negalima.

Vaisingumas

Kladribino poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas. Tačiau toksinio poveikio lemūrams tyrimų rezultatai rodo, kad preparatas lėtina greitai besidauginančių ląstelių, tarp jų ir sėklidžių ląstelių, brendimą. Poveikis žmogaus vaisingumui nežinomas. Manoma, kad priešnavikiniai preparatai, trikdančys DNR, RNR ir baltymų sintezę, gali neigiamai veikti žmogaus gametogenezę (žr. 5.3 skyrių).

Vyrams, gydomiems kladribinu, gydymo metu ir 6 mėnesius po jo moters apvaisinti negalima. Be to, jiems siūloma prieš gydymą užšaldyti sėklos, nes po gydymo kladribinu galimas nevaisingumas (žr. 4.4 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

LITAK gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Pacientus reikia informuoti, kad atsiradus tam tikram nepageidaujamam poveikiui, dėl kurio gali būti paveiktas gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus (pvz., galvos svaigimas, labai dažnas, ar mieguistumas, galintis atsirasti dėl anemijos, labai dažnas), vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios trijų reikšmingiausių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 279 ligoniai, kurie kladribinu buvo gydomi nuo įvairių ligų, ir 62 ligoniai, kurie šiuo preparatu buvo gydomi nuo plaukuotųjų ląstelių leukozės (PLL) metu, buvo mieloidinio audinio funkcijos slopinimas, ypač sunki neutropenija (41 % (113/279), PLL 98 % (61/62)), sunki trombocitopenija (21 % (58/279), PLL 50 % (31/62)), sunki anemija (14 % (21/150), PLL 55 % (34/62)), sunki imunosupresija arba limfopenija (63 % (176/279), PLL 95 % (59/62)), infekcinė liga (39 % (110/279), PLL 58 % (36/62)) ir karščiavimas (ne daugiau kaip 64 %).

10 – 40 % plaukuotųjų ląstelių leukoze sergančių ligonių po gydymo kladribinu atsiranda karščiavimas, kurio metu bakteriologinio tyrimo rezultatai būna neigiami. Pacientams, kuriems yra kitokios rūšies navikas, toks karščiavimas pasireiškia labai retai. Odos išbėrimas (2 – 31 %) daugiausiai atsiranda tiems ligoniams, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, galinčių sukelti išbėrimą (antibiotikų arba (ir) alopurinolio). Kladribino vartojimo metu virškinimo traktui pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas (5 – 28 %), vėmimas (1 – 13 %), viduriavimas (3 – 12 %), nuovargis (2 – 48 %), galvos skausmas (1 – 23 %), apetito stoka (1 – 22 %). Nuplikimo kladribinas sukelti neturėtų. Šiek tiek kelias dienas plaukai slinko 4 iš 523 ligonių, tačiau slinkimo neabejotinai su kladribino poveikiu susieti negalima.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Sutrikimų sunkumas aprašytas tekste toliau.

Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni: infekcinė liga* (pvz., pneumonija*, septicemija*)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažni: antriniai piktybiniai augliai* Reti: naviko irimo sindromas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni: pancitopenija arba mielosupresija*, neutropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija Nedažni: hemolizinė anemija* Reti: hipereozinofilija Labai reti: amiloidozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažni: imunosupresija* Reti: liga „transplantantas prieš šeimininką“*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni: apetito stoka Nedažni: kacheksija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni: galvos skausmas, svaigimas Dažni: nemiga, nerimas Nedažni: mieguistumas, parestzija, letargija, polineuropatija, konfūzija, ataksija Reti: apopleksija, neurologiniai kalbos ir rijimo sutrikimai Labai reti: depresija, epilepsijos priepuoliai
Akių sutrikimai	Nedažni: konjunktyvitas Labai reti: blefaritas
Širdies sutrikimai	Dažni: tachikardija, širdies ūžesiai, hipotenzija, kraujavimas iš nosies, miokardo išemija* Reti: širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas, širdies dekompciacija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni: purpura Dažni: petechijos, hemoragijos Nedažni: flebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažni: nenormalus garsas kvėpuojant, nenormalus ūžesys krūtinėje, kosulys Dažni: dusulys, intersticinė plaučių infiltracija (dažniausiai dėl infekcijos), gleivinės uždegimas Nedažni: faringitas Labai reti: plaučių embolija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni: pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas Dažni: vidurių skausmas, meteorizmas Reti: nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni: laikinas, dažniausiai mažas bilirubino ir transaminazių kiekio padidėjimas Reti: kepenų funkcijos nepakankamumas Labai reti: cholecistitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni: išbėrimas, lokalizuota egzantema, prakaitavimas Dažni: niežulys, odos skausmas, eritema, dilgėlinė Reti: Stivenso-Džonsono sindromas, Lajelio sindromas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni: raumenų, sąnarių, kaulų skausmas, artritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti: inkstų funkcijos nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni: injekcijos vietos reakcija, karščiavimas, nuovargis, šalčio krėtimas, astenija Dažni: edema, negalavimas, skausmas

* aprašymas pateiktas žemiau

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Ne kraujui pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų

Ne kraujui pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų paprastai būna lengvos arba vidutinio sunkumo. Pykinimo slopinti vaistiniais preparatais nuo vėmimo dažniausiai nereikia. Nepageidaujamos odos ar poodinio audinio reakcijos paprastai būna laikinos, lengvos arba vidutinio sunkumo ir išnyksta per 30 dienų.

Kraujo kūnelių kiekis

Kadangi aktyvia plaukuotųjų ląstelių leukoze sergančių ligonių kraujo ląstelių, ypač neutrofilų, kiekis yra mažas, 90 % jų pasireiškia sunki trumpalaikė neutropenija ($< 1,0 \times 10^9/l$). Gydytas hemopoezės augimo faktorių vaistiniais preparatais neutrofilų kiekio didėjimo negreitina, karščiavimo neretina. Sunki trombocitopenija ($< 50 \times 10^9/l$) pasireiškia 20 – 30 % ligonių. Gali pasireikšti kelis mėnesius trunkanti limfocitopenija ir padidėti infekcinės ligos galimybė. Citotoksinių T-limfocitų ir natūralių ląstelių žudikų gamyba atsigauna per 3 – 12 mėnesius. T-helperių ir B limfocitų gamybos visiškai atsigavimas gali trukti net 2 metus. Kladribinas sukelia didelį ilgalaikį CD4+ ir CD8+ląstelių bei T-limfocitų kiekio sumažėjimą. Kokios ilgalaikės tokios imunosupresijos pasekmės, nežinoma, nes trūksta patirties.

Infekcijos

Retai pasireiškia sunki ilgalaikė limfocitopenija, tačiau jos su vėlyvosiomis infekcinės ligos komplikacijomis sieti nereikėtų. Labai dažna sunki komplikacija, kai kuriais atvejais mirtina, yra interkurentinė infekcija (pvz.: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, *Herpes* virusai, citomegalovirusas ir atipinės mikobakterijos). 40 % ligonių, vartojusių 0,7 mg/kg kūno svorio LITAK dozę, pasireiškė infekcinė liga. Vidutiniškai ji buvo daug sunkesnė už infekcinę ligą, kuria susirgo 27 % pacientų, vartojusių mažesnę, t. y. 0,5 mg/kg kūno svorio, dozę. 43 % plaukuotųjų ląstelių leukoze sergančių ligonių, gydomų įprastine preparato doze, atsirado infekcinės ligos komplikacijų. Trečdalis šių komplikacijų buvo sunkios (pvz., septicemija, pneumonija). Pranešta apie mažiausiai 10 autoimuninės hemolizinės anemijos atvejų. Visi ligoniai buvo sėkmingai išgydyti kortikosteroidais.

Retos sunkios nepageidaujamų reakcijų

Sunkios nepageidaujamų reakcijos, pvz., žarnų nepraeinamumas, sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, inkstų ar širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas, širdies dekompensacija, insultas, dėl nervų sistemos pažeidimo atsiradęs kalbos ir rijimo sutrikimas, auglio irimo sindromas, susijęs su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu, su transfuzija susijusi „transplantanto prieš šeimininką“ liga, Stivenso-Džonsono sindromas, Lajelio sindromas (toksinė epidermolizė), hemolizinė anemija, hipereozinofilija, pasireiškianti kartu su eriteminiu odos išbėrimu, niežuliu ir veido edema, atsiranda retai.

Mirtys

Dauguma mirčių, susijusių su vaistinio preparato vartojimu, ištinka dėl infekcinių ligų komplikacijų. Kitokios su LITAK vartojimu susijusios retai pasireiškiančios mirtinos komplikacijos yra antriniai piktybiniai augliai, smegenų insultas, miokardo infarktas, „transplantanto prieš šeimininką“ liga, pasireiškusi dėl dauginių neapšvitinto kraujo transfuzijų, bei auglio irimo sindromas, pasireiškiantis kartu su hiperurikemija, metaboline acidoze ir ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamų reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamų reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamų reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Dažnai stebėti perdozavimo požymiai yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, didelis kaulų čiulpu funkcijos slopinimas (įskaitant anemiją, trombocitopeniją, leukopeniją ir agranulocitozę), ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, nepraeinantis neurotoksinis poveikis (paraparezė arba kvadriparezė), Guillain-Barre sindromas ir Brown-Sequard sindromas. Ūminis nepraeinantis toksinis poveikis inkstams ir nervų sistemai pasireiškė kai kuriems ligoniams, gydytiems doze, keturis arba daugiau kartų viršijančia dozę, rekomenduojamą vartoti gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją.

Specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus kladribino, gydymą juo reikia tuoj pat nutraukti, ligonį atidžiai prižiūrėti ir imtis tinkamų palaikomųjų priemonių: kraujo transfuzijų, dializės, hemofiltracijos, infekcinės ligos komplikacijų gydymo ir t.t.. Be to, būtina mažiausiai keturias savaites sekti kladribino perdozavusių ligonių kraujo sudėtį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – purino analogai, ATC kodas – L01BB04

Kladribinas yra purino nukleozido analogas kladribinas, veikiantis kaip antimetabolitas. Nuo natūralaus 2'-deoksiadenozino kladribinas skiriasi tuo, kad jo struktūros antroje padėtyje esantis vienas vandenilio atomas yra pakeistas chloru, todėl molekulė yra atspari deamininimui, vykstančiam veikiant adenozino deaminazei.

Veikimo mechanizmas

Kladribinas yra provaistas. Parenteraliniu būdu pavartotą preparatą greitai pasisavina ląstelės, kuriose jis, veikiant deoksicitidino kinazei (dCK), fosforilnamas į aktyvų 2-chlordeoksiadenozino-5'-trifosfato (CdATF) nukleotidą. Aktyvus CdTF kaupiasi daugiausia ląstelėse, kuriose yra didelis dCK, bet mažas deoksinukleotidazės aktyvumas, ypač limfocituose ir kitose kraujo ląstelėse. Toksinis kladribino poveikis priklauso nuo dozės. Atrodo, kad kraujo negaminančio audinio kladribinas neveikia: taip galima paaiškinti nestiprų toksinį kladribino poveikį ne kraujodaros sistemoms.

Skirtingai nuo kitų nukleozido analogų, kladribinas toksinį poveikį sukelia tiek greitai proliferuojančioms, tiek ramybės būklėje esančioms ląstelėms. Citotoksinio kladribino poveikio solidinių auglių ląstelių eilei nepastebėta. Kladribino veikimo būdas aiškinamas CdATF įsiterpimu į DNR grandinę, dėl to besidalijančiose ląstelėse blokuojama naujos DNR sintezė ir slopinamas DNR atkūrimas, todėl daugėja DNR grandinės trūkių ir mažėja NAD (nikotinamido adenino dinukleotido) bei ATF kiekis net tose ląstelėse, kurios yra ramybės būklėje. Be to, CdATF slopina ribonukleotido reduktazę, t. y. fermentą, kuris ribonukleotidus verčia deoksiribonukleotidais. Ląstelės žūsta dėl energijos trūkumo ir apoptozės.

Klinikinis veiksmingumas

Klinikiniame tyrime leidžiant LITAK po oda gydyti 63 pacientai, sergantys plaukuotųjų ląstelių leukoze (33 naujai diagnozuoti atvejai ir 30 pacientų, kuriems liga atsinaujino ar progresavo). Bendras atsako dažnis buvo 97 % ilgalaikė remisija, ir 73 % pacientų liko visiškai remisijoje po ketverių sekimo laikotarpio metų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Parenteraliniu būdu pavartoto kladribino biologinis prieinamumas yra šimtaprocentinis. Tiek po nepertraukiamos, tiek po su pertrūkiais atliktos 2 valandų infuzijos, tiek po injekcijos po oda vidutinis preparato plotas po plazmos koncentracijos kreive (AUC) yra beveik toks pat.

Pasiskirstymas

0,14 mg/kg kladribino dozę suleidus iš karto po oda, didžiausia koncentracija, t. y. 91 ng/ml, atsirado vidutiniškai po 20 minučių. Kito tyrimo metu kladribino 0,1 mg/kg kūno svorio paros dozę į veną infuzavus nepertraukiamai, $C_{\max}$ buvo 5.1 ng/ml ($t_{\max}$ – 12 val.), suleidus iš karto po oda – 51 ng/ml ($t_{\max}$ – 25 min.).

Ląstelėse kladribino koncentracija 128 – 375 kartus viršija koncentraciją kraujo plazmoje.

Vidutinis kladribino pasiskirstymo tūris yra 9,2 l/kg. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia vidutiniškai 25 % kladribino, tačiau žmonių organizme prisijungimas gali skirtis 5 – 50 %.

Biotransformacija

Ląstelėse deoksicitidino kinazė kladribino provaistą daugiausiai metabolizuoja į 2-chlordeoksiadenozin-5'-monofosfatą, kurį nukleozido monofosfato kinazė fosforilina į difosfatą, o nukleozido difosfato kinazė – į aktyvų metabolitą 2-chlordeoksiadenozin-5'-trifosfatą (CdATF).

Eliminacija

Farmakokinetikos tyrimai žmogaus organizme parodė, kad kladribino koncentracijos kraujo plazmoje kreivė atitinka 2 ar 3 skyrių pasiskirstymo tipą, pusinės eliminacijos laikas α fazės ir β fazės metu yra atitinkamai vidutiniškai 35 minutės ir 6,7 valandos. Biekspontentinis kladribino koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje po dozės suleidimo po oda iš karto atitinka eliminaciją po 2 val. trukmės intraveninės infuzijos, kuomet pradinės ir galutinės fazės metu pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai 2 val. ir 11 val. Kladribino nukleotidų buvimo ląstelėje *in vivo* laikas yra akivaizdžiai ilgesnis, negu buvimo kraujo plazmoje: leukocitose ląstelėse pradinės fazės metu pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 15 valandų, vėlesnių fazių metu – 30 val.

Daugiausia kladribino išsiskiria pro inkstus. Preparato per 2 valandas infuzavus į veną arba jo suleidus po oda, per 24 valandas nemetabolizuoto kladribino pro inkstus išsiskyrė atitinkamai 15 % ir 18 % dozės. Likusios dozės dalies apykaita nežinoma. 0,1 mg/kg kūno svorio paros dozę infuzavus į veną, vidutinis plazmos klirensas yra 794 ml/min. suleidus iš karto po oda – 814 ml/min.

Specialių grupių ligoniai

Inkstų ir kepenų funkcijos pakenkimas

Nėra duomenų apie ligonių, kurių inkstų ar kepenų funkcija pakenkta, gydymą kladribinu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). LITAK vartojimo patirties tokiems ligoniams yra nedaug ir nėra pakankamai ištirta, ar saugu juos gydyti LITAK. LITAK ligoniams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų arba kepenų funkcijos pakenkimas, vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikai

LITAK vartojimas vaikams netirtas (žr. 4.2 skyrių).

Senyvo amžiaus pacientai

Vartojimo vyresniems kaip 65 metų pacientams patirties yra nedaug. Senyvo amžiaus ligonius galima gydyti tik ištyrus ir atidžiai sekant kraujo ląstelių kiekį bei inkstų ir kepenų funkciją.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kladribino ūminis toksinis poveikis pelėms yra vidutinio stiprumo: į pilvaplovės ertmę suleisto preparato LD_{50} yra 150 mg/kg kūno svorio.

Lemūrams, kuriems 7 – 14 dienų paros dozę į veną buvo infuzuota be pertraukų, organai “taikiniai” buvo imuninė sistema ($\geq 0,3$ mg/kg kūno svorio paros dozė), kaulų čiulpai, oda, gleivinė, nervų sistema, sėklidės ($\geq 0,6$ mg/kg kūno svorio paros dozė) ir inkstai (≥ 1 mg/kg kūno svorio paros dozė). Tyrimai parodė, kad išskyrus tuos atvejus, kurie baigėsi gyvūnų gaišimu, daugumas arba net visi sukelti pokyčiai lėtai išnyksta, preparato vartojimą nutraukus.

Pelėms kladribinas sukelia teratogeninį poveikį (jei jos 6 – 15 vaikingumo dieną vartoja 1,5 – 3 mg/kg kūno svorio paros dozę). Nuo 1,5 mg/kg kūno svorio arba 3 mg/kg kūno svorio paros dozės atsirado poveikis krūtinkaulio kaulėjimui. Nuo 3 mg/kg kūno svorio paros dozės padaugėjo vaisiaus rezorbcijos atvejų, sumažėjo atsivestų gyvų jauniklių skaičius, sumažėjo vaisiaus svoris, padaugėjo vaisiaus galvos, liemens ir galūnių sklaidos trūkumo atvejų. Triušiams teratogeninį poveikį sukėlė 7 – 19 vaikingumo dieną vartojama 3 mg/kg kūno svorio kladribino paros dozė. Nuo tokios dozės atsirado sunkių galūnių defektų ir ženkliai sumažėjo vidutinis vaisiaus svoris. 1 mg/kg kūno svorio dozė sulėtino kaulėjimą.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Ilgalaikiais tyrimais su gyvūnais kancerogeninis poveikis nenustatinėtas. Remiantis turimais duomenimis, išvados apie kancerogeninio poveikio pasireiškimo galimybę žmogui padaryti neįmanoma.

Kladribinas yra citotoksinis vaistinis preparatas, kuris žinduolių ląstelių kultūrai sukelia mutageninį poveikį. Kladribinas, inkorporuotas į DNR grandinę, slopina DNR sintezę ir atkūrimą. Tuo metu, kai koncentracija yra 5 nM – 20 μM, sukelia DNR fragmentaciją ir įvairių normalių ir leukozinių bei ląstelių eilių žuvimą.

Vaisingumas

Kladribino poveikis gyvūnų vaisingumui netirtas. Tačiau toksinio poveikio lemūrams tyrimų rezultatai rodo, kad preparatas lėtina greitai besidauginančių ląstelių (tarp jų ir sėklidžių ląstelių) brendimą. Poveikis žmogaus vaisingumui nežinomas. Manoma, kad priešnavikiniai preparatai, trikdančios DNR, RNR ir baltymų sintezę, gali neigiamai veikti žmogaus gametogenezę (žr.4.4 ir 4.6 skyrius).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Natrio hidroksidas (pH reguliavimui)
Druskos rūgštis (pH reguliavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

LITAK negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Kad nepatektų mikroorganizmų, flakoną atvėrus, tirpalą reikia injekuoti nedelsiant, išskyrus tuos atvejus, kai infekcijos patekimui užkertamas kelias. Jeigu preparatas tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako gydantis medikas .

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml stiklo (I tipo) flakonas, užkimštas guminiu (bromobutilo) kamščiu, kuris uždengtas nuplėšiamuoju aliumininio dangteliu.

Pakuotėje yra 1 arba 5 flakonai, kurių kiekviename yra 5 ml tirpalo. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia laikytis darbo su priešnavikiniais preparatais bei jų naikinimo taisyklių. Su citotoksiniais medikamentais reikia elgtis atsargiai. Nėščioms moterims jų liesti negalima.

Dirbant su LITAK tirpalu, rekomenduojama mūvėti vienkartinę pirštines, vilkėti apsauginius drabužius ir būti su kauke. Jeigu LITAK patenka ant odos arba gleivinės, tą vietą būtina nedelsiant nuplauti dideliu kiekiu vandens.

Parenteraliniu būdu vartojamus tirpalus prieš injekciją reikia apžiūrėti, ar juose nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi spalva.

Flakonai vienkartiniai. Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/275/001

EU/1/04/275/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. balandžio 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. kovo 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Registruotojas privalo informuoti Europos komisiją apie vaistinio preparato, registruoto šiuo sprendimu, rinkodaros planus.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**1 FLAKONO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LITAK 2 mg/ml injekcinis tirpalas
Kladribinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml tirpalo yra 2 mg kladribino.
10 mg/5 ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti), druskos rūgštis (skirtas pH koreguoti) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas, kuriame yra 5 ml injekcinio tirpalo.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis. Specialūs reikalavimai preparatui ruošti (žr. pakuotės lapelį)

Tinka vartoti vieną kartą.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/275/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**5 FLAKONŲ PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LITAK 2 mg/ml injekcinis tirpalas
Kladribinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml tirpalo yra 2 mg kladribino.
10 mg /5 ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti), druskos rūgštis (skirtas pH koreguoti) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 flakonai, kurių kiekviename yra 5 ml injekcinio tirpalo.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis. Specialūs reikalavimai preparatui ruošti (žr. pakuotės lapelį)

Tinka vartoti vieną kartą.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/275/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

LITAK 2 mg/ml injekcinis tirpalas
Kladribinas
Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/5 ml

6. KITA

Citotoksinis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

LITAK 2 mg/ml injekcinis tirpalas Kladribinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LITAK ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LITAK
3. Kaip vartoti LITAK
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LITAK
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LITAK ir kam jis vartojamas

LITAK sudėtyje yra veikliosios medžiagos kladribino. Kladribinas yra citostatinis veiksnys. Jis veikia piktybinius (vėžinius) baltuosius kraujo kūnelius, kurie svarbūs pasireiškiant plaukuotųjų ląstelių leukozei. LITAK vartojamas šiai ligai gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant LITAK

LITAK vartoti negalima

- jeigu yra alergija kladribinui arba bet kuriai pagalbinei LITAK medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį;
- jeigu Jūs jaunesnis negu 18 metų;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų ar kepenų funkcijos pakenkimas;
- jeigu vartojate kitų vaistų, veikiančių kraujo ląstelių gamybą kaulų čiulpuose (mielosupresija).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti LITAK.

Nedelsdami praneškite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu kuriuo nors metu gydymo laikotarpiu arba užbaigus gydymą pradėtumėte neaiškiai matyti, apaktumėte arba jums pradėtų dvejetainis akyse, jums būtų sunku kalbėti, pasireikštų rankų ar kojų silpnumas, pasikeistų eisena arba sutriktų pusiausvyra, pasireikštų nuolatinis tirpulis, sumažėtų jautrumas arba kuri nors kūno dalis pasidarytų visiškai nejautri, prarastumėte atmintį arba pasireikštų sumišimo būseną. Visa tai gali būti **sunkios galvos smegenų ligos, kuri gali būti mirtina**, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (**PDL**), simptomai.

Jeigu Jums šių simptomų buvo dar prieš pradėdant gydymą kladribinu, **pasakykite savo gydytojui** apie bet kokį šių simptomų pokytį.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs sirgote ar sergate:

- kepenų ar inkstų ligomis;
- **infekcinėmis ligomis:**
 - jeigu sergate infekcine liga, ją reikia išgydyti prieš pradėdant vartoti LITAK;
 - jeigu gydymo šiuo preparatu metu ar po jo atsiras infekcinės ligos požymių (pvz., gripą primenančių simptomų ar karščiavimas), nedelsdami apie tai praneškite gydytojui.
- karščiuojate ar karščiavote

Prieš gydymą LITAK ir jo metu Jums reguliariai bus daromi kraujo tyrimai, kad atsižvelgiant į jų rezultatus, būtų galima nustatyti, ar tolesnis gydymas Jums yra saugus. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia perpilti kraujo, kad padidėtų kraujo ląstelių skaičius. Be to, bus tikrinama, ar inkstai ir kepenys tinkamai veikia.

Jeigu vyras planuoja turėti vaikų, reikia apie tai informuoti gydytoją prieš LITAK vartojimą. Gydymo metu ir 6 mėn. po jam reikia saugotis, kad partnerė netaptų nėščia. Gydytojas vyrams gali pasiūlyti sėklą užšaldyti (laikymas kriogeninėje temperatūroje).

Kiti vaistai ir LITAK

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui. Be to, pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kokius nors vaistus, kurių sudėtyje yra:

- kortikosteroidų, dažnai vartojamų uždegimui gydyti;
- priešvirusinių vaistinių preparatų, vartojamų virusinėms infekcijoms gydyti.

Negalima LITAK vartoti su kitais vaistais, veikiančiais kraujo ląstelių gamybą kaulų čiulpuose (mieloidinio audinio funkcijos slopinimas).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, LITAK vartoti negalima. Gydymo LITAK metu ir paskui bent 6 mėnesius po paskutinės suvartotos jo dozės būtina naudotis tinkamomis kontracepcijos priemonėmis. Jeigu gydymo metu pastosite, nedelsdama pasakykite gydytojui.

LITAK vartojimo metu ir paskui bent 6 mėnesius po paskutinės LITAK dozės žindyti kūdikio negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LITAK gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Jeigu jaučiate mieguistumą, kuris gali atsirasti dėl mažo raudonųjų kraujo kūnelių kiekio dėl gydymo LITAK arba galvos svaigimą, vairuoti ar valdyti mechanizmų negalima.

3. Kaip vartoti LITAK

LITAK visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas apskaičiuos dozę pagal Jūsų kūno svorį ir išsamiai paaiškins vartojimo grafiką. Rekomenduojama paros dozė yra 0,14 mg kilogramui kūno svorio penkias paras iš eilės (vienas gydymo kursas).

LITAK reikia leisti po oda (leisti po oda) kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku. Jei LITAK leidžiatės pats, pirmiausiai gydytojas arba slaugytojas turi tinkamai Jus apmokyti. Išsami instrukcija pateikta šio lapelio pabaigoje.

Taip pat Jums gali skirti papildomą gydymą vaistu, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos alopurinolio šlapimo rūgšties pertekliui sumažinti.

Ką daryti pavartojus per didelę LITAK dozę?

Susileidus netinkamą dozę nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti LITAK

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu praleidote dozės leidimąsi, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu LITAK vartojimo metu arba po jo pasireiškė:

- bet kokių infekcijos požymių (pvz., gripą primenantys simptomai);
- karščiavimas.

Negalima atmesti piktybinės (vėžinės) ligos pasikartojimo galimybių. Tai reiškia, kad rizika, jog ateityje Jums išsivystys piktybinė liga, yra truputį didesnė negu sveikiems žmonėms. Ši rizika gali būti truputį padidėjusi dėl plaukuotųjų ląstelių leukozės arba dėl ligos gydymo, įskaitant LITAK.

Gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių)

- infekcijos;
- karščiavimas;
- tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų ir limfocitų) ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje;
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, dėl to gali išsivystyti mažakraujystė, pasireiškianti, pvz., nuovargiu ir mieguistumu;
- imuninės sistemos funkcijos sutrikimas;
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- nenormalus garsas kvėpuojant, nenormalūs užesiai krūtinėje, kosulys;
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas;
- išbėrimas, patinimas, paraudimas ir skausmas aplink injekcijos vietą, prakaitavimas. Odos reakcijos dažniausiai būna lengvos ar vidutinio sunkumo ir paprastai išnyksta per kelias dienas;
- nuovargis, šalčio krėtimas, apetito stoka;
- silpnumas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 10 žmonių)

- piktybinės (vėžinės) ligos pasikartojimai;
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali prasidėti neįprastas kraujavimas (pvz., iš nosies, į odą);
- nemiga, nerimas;
- pulso padažnėjimas, širdies užesiai, žemas kraujospūdis, kraujo patekimo į širdies raumenį sumažėjimas;
- dusulys, plaučių patinimas (infiltracija), kurį sukelia infekcija, burnos ir liežuvio uždegimas;
- pilvo skausmas ir pūtimas, kepenų funkcijos tyrimų rodiklių (bilirubino, transaminazių) padidėjimas (dažniausiai nedidelis), kuris išnyksta gydymą baigus;
- niežulys, niežtinčios odos išbėrimas (dilgėlinė), odos paraudimas ir skausmas;
- audinių patinimas (edema), bloga savijauta, skausmas (raumenų, sąnarių ir kaulų).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 100 žmonių)

- mažakraujystė dėl raudonųjų kraujo kūnelių irimo;
- mieguistumas, odos tirpimas ir dilgčiojimas, bendrojo pobūdžio silpnumas, periferinės nervų sistemos sutrikimas, konfūzija, judesių koordinacijos sutrikimas;
- akies uždegimas;
- gerklės skausmas;
- venos uždegimas;
- staigus kūno svorio netekimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 1 000 žmonių)

- kepenų funkcijos susilpnėjimas;
- inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- komplikacijos dėl yrančių vėžinių ląstelių poveikio, kurį sukėlė gydymas nuo vėžio;
- kraujo transfuzijų sukelta atmetimo reakcija;
- tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (eozinofilų) kiekio padidėjimas;
- insultas;
- kalbos ir rijimo sutrikimai;
- širdies nepakankamumas;
- širdies ritmo sutrikimas;
- širdies nesugebėjimas palaikyti tinkamą kraujo apytaką;
- žarnų nepraeinamumas;
- sunkios alerginės odos reakcijos (Stivenso-Džonsono sindromas arba Lajelio sindromas);

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau nei 1 iš 10 000 žmonių)

- depresija, epilepsijos priepuoliai;
- vokų patinimas
- krešulių plaučių kraujagyslėse atsiradimas
- tulžies pūslės uždegimas;
- susilpnėjusi organų funkcija dėl didelių kiekių specifinės medžiagos (glikoproteino), gaminamos organizmo,.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti LITAK

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Ant flakono etiketės ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, LITAK vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Mikrobiologiniu požiūriu, jeigu atidarant yra mikrobiologinio užteršimo pavojus, vaistinių preparatų reikia suvartoti nedelsiant. Nesuvartojus tuojau pat, vartotojas pats atsakingas už laikymo laiką ir sąlygas iki suvartojimo.

Pastebėjus, kad flakonas pažeistas arba kad tirpalas neskaidrus ir jame yra kietųjų dalelių, LITAK vartoti negalima.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LITAK sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kladribinas. Kiekviename ml tirpalo yra 2 mg kladribino. Kiekviename flakone yra 10 mg kladribino 5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), druskos rūgštis (pH reguliavimui) ir injekcinis vanduo.

LITAK išvaizda ir kiekis pakuotėje

LITAK tiekiamas stikliniuose flakonuose po 5 ml skaidraus, bespalvio injekcinio tirpalo.

Pakuotės dydis: 1 arba 5 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

LEIDIMOSI INSTRUKCIJA

Šiame skyriuje paaiškinta, kaip LITAK leisti. Svarbu, kad Jūs šio vaistinio preparato nebandytumėte leisti tol, kol Jums gydytojas arba slaugytojas nepaaiškins, kaip tai daryti. Kokią dozę, kaip dažnai ir kada reikia leisti LITAK, nurodys gydytojas. LITAK reikia leisti į audinį iškart po oda (injekcija po oda). Jei Jums kiltų klausimų dėl leidimosi, paprašykite gydytojo ar slaugytojo pagalbos.

LITAK yra citotoksinis preparatas, todėl su juo reikia elgtis atsargiai. Kai LITAK leidžiasi ne pats pacientas, paruošiant ir leidžiant LITAK rekomenduojama naudoti vienkartinės pirštines ir apsaugines priemones. Jei LITAK patenka ant odos ar į akis, tuojau pat plaukite paveiktą vietą dideliu kiekiu vandens. Nėščioms moterims reikia vengti sąlyčio su LITAK.

Ko reikės leidimuisi?

Norint vaisto suleisti po oda, Jums reikės:

- vieno LITAK flakono (arba dviejų, jeigu jums reikia leisti daugiau kaip 5 ml). Negalima naudoti pažeistų flakonų arba jei tirpalas nėra skaidrus ar jame yra kietųjų dalelių;
- vieno sterilaus švirkšto (pvz., 10 ml LUER švirkšto);
- vienos sterilios injekcinių adatų (pvz., 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4'');
- alkoholiu suvilgytų tamponų;
- sunkiai praduriamos talpyklės, į kurią būtų galima įdėti naudotus švirkštus.

Ką reikia daryti, prieš leidžiantis po oda LITAK?

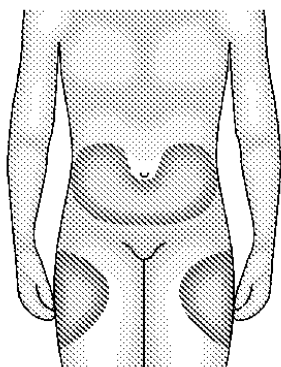
1. Prieš injekciją LITAK sušildykite iki kambario temperatūros.
2. Kruopščiai nusiplaukite rankas.
3. Patogioje, gerai apšviestoje vietoje sudėkite reikalingas priemones taip, kad lengvai galėtumėte pasiekti.

Kaip pasiruošti injekcijai?

Prieš LITAK injekciją būtina atlikti toliau nurodytus veiksmus.

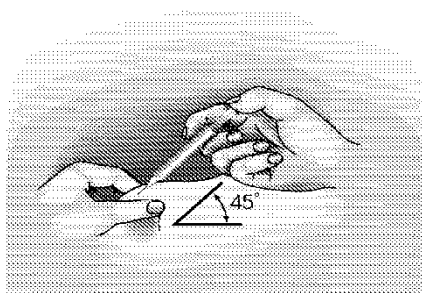
1. Nuplėškite raudoną apsauginį LITAK flakono kamštelio dangtelį. Guminio kamščio neištraukite. Nuvalykite jį alkoholiu sudrėkintu tamponu. Išimkite švirkštą iš pakuotės, neliesdami jo galiuko. Injekcinę adatą išimkite iš pakuotės ir tvirtai užmaukite ant švirkšto. Adatos neliesdami, numaukite apsauginį jos gaubtuvėlį.
2. Adata pradurkite flakono guminį kamštį ir apverskite flakoną švirkštu į apačią. Adatos galas turi būti tirpale.
3. Traukdami stūmoklį, įsiurbkite iš flakono į švirkštą reikiamą LITAK kiekį (gydytojas nurodys, kiek mililitrų tirpalo reikia leisti).
4. Ištraukite adatą iš flakono.
5. Švirkšte neturi būti oro, todėl nukreipkite adatą į viršų ir išstumkite jį iš švirkšto.
6. Patikrinkite, ar švirkšte yra reikiamas tirpalo tūris.
7. Nedelsdami suleiskite vaistą.

Kur vaisto leisti?



Tinkamiausios vietos injekcijoms parodytos paveikslėlyje (viršutinės šlaunų dalys, pilvas, išskyrus plotą aplink bambą). Jeigu vaistus Jums leidžia kažkas kitas, juos galima leisti į išorinį žasto paviršių arba sėdmenis.

Kaip vaisto leisti?



1. Dezinfekuokite odą tvarsteliu, sumirkytu alkoholyje, palaukite, kol oda išdžius, suimkite ją smiliumi ir nykščiu, nespausdami odos.
2. Į odą įdurkite visą adatą maždaug 45° kampu taip, kaip parodyta paveikslėlyje.
3. Švelniai patraukite švirkšto stūmoklį, kad nustatytumėte, ar nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte atsiranda kraujo, adatą ištraukite ir durkite į kitą vietą.
4. Tirpalą leiskite lėtai ir tolygiai maždaug 1 minutę. Odos raukšlę visą laiką laikykite suėmę.
5. Po injekcijos adatą ištraukite.
6. Įdėkite panaudotą švirkštą į sunkiai praduriamą talpyklę. Kiekvienai injekcijai naudokite naują švirkštą ir injekcinę adatą. Flakonai yra vienkartiniai. Po injekcijos flakonus reikia gražinti gydytojui arba vaistininkui, kad jie juos tinkamai sunaikintų.

Panaudotų švirkštų naikinimas

Panaudotus švirkštus įdėkite į sunkiai praduriamą talpyklę ir laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Sunkiai praduriamą talpyklę ir jos turinį sunaikinkite taip, kaip nurodyta gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Į buitinių atliekų dėžes naudotų švirkštų mesti negalima.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą kladribino (išskyrus vaistinius preparatus, skirtus išsėtinės sklerozės indikacijai) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros duomenis, susijusius kladribino išsiskyrimu į gydytų moterų pieną, *PRAC* laikosi nuomonės, kad kladribino išsiskyrimas į gydytų moterų pieną bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* nusprendė, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kladribino (išskyrus vaistinius preparatus, skirtus išsėtinės sklerozės indikacijai) informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosiomis išvadomis ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl kladribino (išskyrus vaistinius preparatus, skirtus išsėtinės sklerozės indikacijai), *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kladribino (išskyrus vaistinius preparatus, skirtus išsėtinės sklerozės indikacijai), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimų sąlygas.