

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LITAK 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 2 mg cladribine (-2-CdA). Elke injectieflacon bevat 10 mg cladribine in 5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LITAK is bedoeld voor de behandeling van haarcelleukemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met LITAK wordt voorgeschreven door een bevoegd arts die ervaring heeft met chemotherapie bij kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering voor haarcelleukemie bestaat uit één enkele kuur met LITAK, toegediend middels een subcutane bolusinjectie in een dagelijkse dosis van 0,14 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Afwijking van de hierboven vermelde dosering wordt niet aangeraden.

Ouderen

Er is weinig ervaring met toediening aan patiënten ouder dan 65 jaar. Oudere patiënten dienen na individuele beoordeling te worden behandeld, waarbij nauwkeurige controle van de bloedwaarden en nier- en leverfunctie noodzakelijk is. Het risico maakt beoordeling per geval noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens over toediening van LITAK aan patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatininegrens ≤ 50 ml/min) of met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 6) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

LITAK wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing voor injectie. De aanbevolen dosis wordt direct opgezogen in een injectiespuit en zonder verdunning geïnjecteerd als subcutane bolusinjectie. LITAK moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. LITAK moet vóór toediening op kamertemperatuur worden gebracht.

Zelftoediening door de patiënt

LITAK kan door de patiënt zelf worden toegediend. Patiënten moeten goed worden geïnstrueerd en getraind. Gedetailleerde instructies zijn in de bijsluiter opgenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding.

Patiënten jonger dan 18 jaar.

Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 6) (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere myelosuppressieve geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cladribine is een antitumorale en immunosuppressieve stof, die ernstige toxische bijwerkingen kan induceren, zoals myelo- en immunosuppressie, langdurige lymfocytopenie en opportunistische infecties. Patiënten die worden behandeld met cladribine dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van hematologische en niet-hematologische toxiciteit.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden en de risico's en voordelen dienen nauwgezet te worden beoordeeld indien overwogen wordt LITAK toe te dienen aan patiënten met verhoogd risico op infectie, ernstige beenmergaantasting of infiltratie, myelosuppressieve voorbehandelingen, evenals bij patiënten met vermoede of bevestigde nier- en leverinsufficiëntie. Patiënten met een actieve infectie dienen te worden behandeld voor de onderliggende aandoening voordat de behandeling met LITAK wordt gestart. Hoewel ontstekingsremmende profylaxe over het algemeen niet wordt aanbevolen, kan deze nuttig zijn voor patiënten met verlaagde immunocompetentie vóór de behandeling met cladribine en voor patiënten met een bestaande agranulocytose.

Indien ernstige toxiciteit optreedt, dient de arts uitstel of stoppen van de behandeling met het geneesmiddel te overwegen, tot ernstige complicaties zijn verdwenen. In het geval van infecties dient zo nodig een behandeling met antibiotica te worden gestart.

Het wordt aanbevolen om patiënten die cladribine krijgen toegediend ook bestraalde cellulaire bloedbestanddelen te geven, ter voorkoming van transfusiegerelateerde graft-versus-host reacties (Ta-GVHD).

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Er zijn bij het gebruik van cladribine gevallen gemeld van PML, waaronder met dodelijke afloop. PML werd gemeld vanaf zes maanden tot enkele jaren na behandeling met cladribine. In een aantal van deze gevallen werd een verband met langdurige lymfopenie gemeld. Artsen moeten rekening houden met PML in de differentiaaldiagnose bij patiënten met tekenen of symptomen van nieuwe of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige afwijkingen.

De voorgestelde evaluatie van PML omvat een neurologisch consult, een MRI van de hersenen en een analyse van de cerebrospinale vloeistof met behulp van een polymerasekettingreactie (PCR) om DNA van het JC-virus (JCV) aan te tonen of een hersenbiopsie waaruit de aanwezigheid van het JCV blijkt. Een negatieve PCR-test op JCV sluit PML niet uit. Als er geen andere diagnose kan worden gesteld, zijn aanvullende follow-up en evaluatie wellicht gerechtvaardigd. Patiënten met vermoede PML mogen niet verder worden behandeld met cladribine.

Secundaire kwaadaardige tumoren

Net zoals andere nucleoside-analoga, wordt behandeling met cladribine in verband gebracht met myelosuppressie en langdurige immunosuppressie. Behandeling met deze stoffen wordt in verband gebracht met het ontstaan van tweede kwaadaardige tumoren. Tweede kwaadaardige tumoren kunnen ontstaan in patiënten met haarcelleukemie. De frequenties lopen ver uiteen, variërend van 2% tot 21%. Het hoogste risico ligt 2 jaar na diagnose met het zwaartepunt tussen 40 en 66 maanden. De cumulatieve frequenties van tweede tumoren zijn 5%, 10-12% en 13-14%, respectievelijk volgend na 5, 10 en 15 jaar nadat de diagnose van haarcelleukemie is gesteld. Na behandeling met cladribine varieert het ontstaan van tweede tumoren tussen 0% en 9,5% na een mediane observatieperiode van 2,8 tot 8,5 jaar. De frequentie van tweede tumoren na behandeling met LITAK was 3,4% in alle 232 behandelde patiënten met haarcelleukemie, over een periode van 10 jaar. De hoogste incidentie van tweede tumoren na behandeling met LITAK was 6,5% na een mediane follow-up van 8,4 jaar. Daarom dienen met cladribine behandelde patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Hematologische toxiciteit

Myelosuppressie is het opvallendst tijdens de eerste maand na de behandeling en vereist mogelijk een transfusie van rode bloedcellen of bloedplaatjes. Patiënten met symptomen van beenmergdepressie dienen met omzichtigheid te worden behandeld, aangezien men bedacht moet zijn op een verdere onderdrukking van de beenmergfunctie. De therapeutische risico's en voordelen dienen nauwgezet te worden geëvalueerd bij patiënten met actieve of vermoede infecties. Het risico van ernstige myelotoxiciteit en langdurige immunosuppressie is verhoogd bij patiënten met een ziektegerelateerde beenmerginfiltratie of zij die vroeger een myelosuppressieve behandeling hebben gehad. In deze gevallen is een dosisverlaging en regelmatige controle van de patiënt vereist. Pancytopenie is doorgaans omkeerbaar en de intensiteit van beenmergaplasie is dosisafhankelijk. Tijdens en gedurende 6 maanden na de therapie met cladribine kan een verhoogde incidentie van gelegenheidsinfecties worden verwacht. Nauwgezette en regelmatige controle van de perifere bloedwaarden is van essentieel belang tijdens en gedurende 2 tot 4 maanden na de behandeling met cladribine, teneinde mogelijke bijwerkingen en daaropvolgende complicaties (anemie, neutropenie, trombocytopenie, infecties, hemolyse of bloedingen) op te sporen en het hematologisch herstel te volgen. Koorts van onbekende oorsprong komt vaak voor bij patiënten die behandeld worden wegens haarcelleukemie en komt hoofdzakelijk voor tijdens de 4 eerste behandelingsweken. De oorsprong van de koortsp periodes dient te worden vastgesteld door middel van daartoe geschikte laboratoriumtests en radiologische onderzoeken. Minder dan één derde van de gevallen van koorts houdt verband met een aangetoonde infectie. In geval van koorts die verband houdt met infecties of agranulocytose, is een antibioticabehandeling aangewezen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens over toediening van LITAK aan patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De klinische ervaringen zijn zeer beperkt en de veiligheid van LITAK voor deze patiënten staat niet vast (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Een omzichtige behandeling is vereist bij patiënten met bekende of vermoede nier- of leverinsufficiëntie. Bij alle met LITAK behandelde patiënten is een regelmatige beoordeling van de nier- en leverfuncties aan te raden, in overeenstemming met de klinische toestand.

Ouderen

Oudere patiënten moeten op basis van individuele beoordeling worden behandeld, waarbij bloedtellingen en nier- en leverfunctie zorgvuldig moeten worden gemonitord. Het risico vereist beoordeling van geval tot geval (zie rubriek 4.2).

Preventie van tumorlysis

Een profylactische behandeling met allopurinol om de serumspiegel van urinezuur onder controle te houden, aangevuld met adequate of verhoogde vochttoevoer, dient 24 uur voordat de chemotherapie wordt gestart te worden gegeven bij patiënten met hoge tumorbelasting. Een dagelijkse orale dosis van 100 mg allopurinol gedurende 2 weken wordt aanbevolen. In geval de serumspiegel van urinezuur stijgt tot boven de normale waarden, mag de dosis allopurinol worden verhoogd tot 300 mg/dag.

Vruchtbaarheid

Mannen die worden behandeld met cladribine moet worden aangeraden tot 6 maanden na de behandeling geen kinderen te verwekken, en informatie in te winnen over de mogelijkheden voor het invriezen van sperma vóór de behandeling, vanwege mogelijke onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met cladribine (zie rubriek 4.6 en 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de mogelijkheid van een verhoogde hematologische toxiciteit en onderdrukking van het beenmerg, mag cladribine niet tegelijkertijd met andere myelosuppressieve geneesmiddelen worden gebruikt. Een invloed van cladribine op de werking van andere antitumorale geneesmiddelen is *in vitro* (bijv. doxorubicine, vincristine, cytarabine) en *in vivo* niet vastgesteld. Een *in vitro* onderzoek toonde echter kruisresistentie aan tussen cladribine en stikstofmosterd (chloormethine); voor cytarabine is door één auteur een *in vivo* kruisreactie zonder verlies aan activiteit beschreven.

Als gevolg van het overeenkomstige intracellulaire metabolisme, kan kruisresistentie met andere nucleoside-analoga, zoals fludarabine of 2'-deoxycoformycine, voorkomen. Daarom is gelijktijdige toediening van nucleoside-analoga met cladribine niet aan te raden.

Corticosteroïden blijken het risico van ernstige infecties te verhogen, indien deze worden gebruikt met cladribine en dienen niet tegelijkertijd met cladribine te worden gegeven.

Aangezien interactie met geneesmiddelen waarbij intercellulaire fosforylatie wordt ondergaan, zoals antivirale middelen, of met remmers van de adenosine-opname, kan worden verwacht, wordt het gelijktijdig gebruik van cladribine niet aangeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cladribine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. In dieronderzoek en *in vitro* onderzoeken op menselijke cellijnen is de teratogeniciteit en mutageniciteit van cladribine aangetoond. Cladribine is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met cladribine en gedurende 6 maanden na de laatste dosis cladribine. In geval van zwangerschap tijdens de behandeling met cladribine, dient de vrouw te worden ingelicht over de mogelijke gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Uit beperkte gegevens afkomstig uit *case reports* blijkt dat cladribine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De hoeveelheid is nog niet goed vastgesteld. Gezien de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding tijdens de behandeling met cladribine en gedurende 6 maanden na de laatste dosis cladribine gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

De effecten van cladribine op de vruchtbaarheid zijn niet bij dieren onderzocht. Een toxiciteitsonderzoek dat is uitgevoerd met java-ape heeft echter aangetoond dat cladribine de rijping van snel delende cellen, waaronder zaadcellen, onderdrukt. Het effect op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Van antineoplastische middelen, zoals cladribine, die invloed hebben op de synthese van DNA, RNA en eiwitten, kan worden verwacht dat zij nadelige effecten hebben op de gametogenese bij de mens (zie rubriek 5.3).

Mannen die worden behandeld met cladribine moet worden aangeraden om tot 6 maanden na de behandeling geen kind te verwekken en om advies in te winnen over het invriezen van sperma (cryoconservering) voorafgaand aan de behandeling, vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met cladribine (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

LITAK heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer er bepaalde bijwerkingen optreden die potentieel invloed hebben op de prestaties (bijvoorbeeld duizeligheid, zeer vaak, of sufheid, die kan optreden als gevolg van anemie, wat zeer vaak voorkomt), moet aan patiënten aangeraden worden geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen tijdens de drie meest relevante klinische onderzoeken met cladribine bij 279 patiënten die voor verscheidene aandoeningen werden behandeld en bij 62 patiënten met haarcelleukemie (HCL) waren myelosuppressie, bijzonder ernstige neutropenie (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), ernstige trombocytopenie (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) en ernstige anemie (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), evenals ernstige immunosuppressie/lymfopenie (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infecties (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) en koorts (tot 64%).

Kweek-negatieve koorts na een behandeling met cladribine treedt gemiddeld op bij 10-40% van de patiënten met haarcelleukemie en wordt zelden vastgesteld bij patiënten met andere neoplastische aandoeningen. Huiduitslag (2-31%) werd hoofdzakelijk vastgesteld bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen kregen toegediend waarvan bekend is dat ze huiduitslag veroorzaken (antibiotica en/of allopurinol). Gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid (5-28%), braken (1-13%) en diarree (3-12%) evenals vermoeidheid (2-48%), hoofdpijn (1-23%) en verminderde eetlust (1-22%) werden gemeld tijdens de behandeling met cladribine. Cladribine veroorzaakt waarschijnlijk geen alopecia; lichte en voorbijgaande alopecia gedurende een aantal dagen werd geobserveerd in 4/523 patiënten tijdens de behandeling, maar kon niet eenduidig aan cladribine worden toegeschreven.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gemelde ongewenste reacties worden opgesomd in de volgende tabel, per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Zie voor de ernst van de gevallen de tekst onder de tabel.

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak: infecties* (bijv. longontsteking*, sepsis*)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak: tweede kwaadaardige tumoren* Zelden: tumorlyssyndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak: pancytopenie/myelosuppressie*, neutropenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie Soms: hemolytische anemie* Zelden: hypereosinofilie Zeer zelden: amyloïdose
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak: immunosuppressie* Zelden: graft-versus-hostreactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak: verminderde eetlust Soms: cachexie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid Vaak: slapeloosheid, angst Soms: slaperigheid, paresthesie, lethargie, polyneuropathie, verwardheid, ataxie Zelden: apoplexie, neurologische spraak- en slikstoornissen Zeer zelden: depressie, epileptische aanval
Oogaandoeningen	Soms: conjunctivitis Zeer zelden: blefaritis
Hartaandoeningen	Vaak: tachycardie, hartgeruis, hypotensie, epistaxis, myocardischemie* Zelden: hartfalen, atriumfibrillatie, cardiale decompensatie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: purpura Vaak: petechiae, bloedingen Soms: aderontsteking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak: abnormale ademhalingsgeluiden, abnormale thoraxgeluiden, hoesten Vaak: kortademigheid, pulmonale interstitiële infiltraten, meestal als gevolg van infectieuze etiologie, mucositis Soms: faryngitis Zeer zelden: longembolie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak: misselijkheid, braken, obstipatie, diarree Vaak: gastro-intestinale pijn, flatulentie Zelden: ileus
Lever- en galaandoeningen	Vaak: omkeerbare, meestal lichte verhogingen van bilirubine en transaminasen Zelden: leverfalen Zeer zelden: cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: huiduitslag, plaatselijk exantheem, diaforese Vaak: pruritus, huidpijn, erytheem, urticaria Zelden: stevens-johnsonsyndroom/lyellsyndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: myalgie, gewrichtspijn, artritis, botpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden: nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: reacties op de plaats van de injectie, koorts, vermoeidheid, rillingen, asthenie Vaak: oedeem, malaise, pijn

* zie onderstaande beschrijving

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen

De meeste niet-hematologische bijwerkingen zijn van lichte tot matige aard. Een behandeling met antemetica is doorgaans niet nodig. Ongewenste reacties van de huid en subcutane weefsels zijn meestal mild tot matig en zijn doorgaans binnen een cyclusinterval van 30 dagen over.

Bloedtellingen

Aangezien patiënten met actieve haarcelleukemie meestal een verminderd aantal bloedcellen hebben, vooral weinig neutrofielen, vertoont meer dan 90% van deze patiënten ernstige neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$) van voorbijgaande aard. Het gebruik van hematopoëtische groeifactoren geeft noch aanleiding tot een toename van het aantal neutrofielen, noch tot een afname van de incidentie van koorts. Ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) wordt vastgesteld bij ongeveer 20% tot 30% van alle patiënten. Lymfocytopenie die meerdere maanden aanhoudt en immunosuppressie met een verhoogd risico op infecties zijn te verwachten. Het herstel van cytotoxische T-lymfocyten en natuurlijke killer-cellen duurt 3 tot 12 maanden. Een volledig herstel van T-helpercellen en B-lymfocyten kan tot 2 jaar duren. Cladribine induceert een opmerkelijke en langdurige vermindering van het aantal CD4+ en CD8+ T-lymfocyten. Op dit ogenblik is er geen ervaring met de mogelijke gevolgen van deze immunosuppressie op de lange termijn.

Infecties

Ernstige lymfocytopenie van lange duur is zelden gemeld; de gemelde gevallen konden echter niet in verband worden gebracht met laattijdige infectueuze complicaties. Zeer vaak voorkomende ernstige complicaties, in sommige gevallen met dodelijke afloop, zijn gelegenheidsinfecties (bijv. veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, Listeria, Candida, herpesvirussen, cytomegalovirus en atypische mycobacteriën). Veertig percent van de patiënten die met dosissen LITAK van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht per cyclus werden behandeld, hadden infecties. Deze waren gemiddeld ernstiger dan de infecties die voorkwamen bij 27% van alle patiënten die een verlaagde dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per cyclus kregen toegediend. Drieënveertig percent van de patiënten met haarcelleukemie hadden infectueuze complicaties bij het standaard doseringsschema. Eén derde van deze infecties moet als ernstig worden beschouwd (bijv. sepsis, longontsteking). Er zijn ten minste 10 gevallen van acute auto-immune hemolytische anemie gemeld. Alle patiënten werden met succes behandeld met corticosteroïden.

Zelden voorkomende ernstige bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen, zoals ileus, ernstig leverfalen, nierfalen, hartfalen, atriumfibrillatie, hartdecompensatie, apoplexie, neurologische spraak- en slikstoornissen, tumorlysis met acuut nierfalen, transfusiegebonden graft-versus-host reactie, syndroom van stevens-johnsonsyndroom/lyellsyndroom (toxische epidermale necrolyse), hemolytische anemie, hypereosinofilie (met erythemateuze huiduitslag, pruritus en oedeem van het gelaat) werden gemeld.

Fatale afloop

De meeste geneesmiddelgebonden sterfgevallen zijn het gevolg van infectueuze complicaties. Andere zeldzame gevallen met dodelijke afloop, die in verband gebracht werden met chemotherapie op basis van LITAK, waren een tweede kwaadaardige tumor, cerebro- en cardiovasculaire infarcten, graft-versus-hostreacties veroorzaakt door meerdere transfusies van niet bestraald bloed, evenals tumorlysis met hyperurikemie, metabole acidose en acuut nierfalen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Vaak waargenomen symptomen na een overdosis zijn misselijkheid, braken, diarree, ernstige beenmergdepressie (met inbegrip van anemie, trombocytopenie, leukopenie en agranulocytose), acute nierinsufficiëntie evenals onomkeerbare neurologische toxiciteit (paraparese/quadriparese), syndroom van Guillain-Barré en syndroom van Brown-Séquard. Acute, onomkeerbare neuro- en nefrotoxiciteit zijn beschreven bij individuele patiënten die behandeld werden met een dosis die ≥ 4 maal hoger was dan het aanbevolen schema voor haarcelleukemie.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Onmiddellijke stopzetting van de therapie, nauwlettende controle en instelling van gepaste ondersteunende maatregelen (bloedtransfusie, dialyse, hemofiltratie, anti-infectieuze therapie, enz.) vormen de aangewezen behandeling van een overdosis cladribine. Patiënten die een overdosis cladribine hebben gekregen, dienen ten minste vier weken lang hematologisch te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: purine-analoon, ATC-code: L01BB04

Cladribine is een purinenucleoside-analoon dat als antimetabool werkt. De enkele vervanging van chloor door waterstof op positie 2 onderscheidt cladribine van zijn natuurlijke tegenhanger 2'-deoxyadenosine en maakt de molecule resistent tegen desaminering door adenosine-desaminase.

Werkingsmechanisme

Cladribine is een voorloper die na parenterale toediening snel door cellen wordt opgenomen en intracellulair middels fosforylering wordt omgevormd tot het actieve nucleotide 2-chlorodeoxyadenosine-5'-trifosfaat (CdATP) door deoxycytidine kinase (dCK). Het actieve CdATP stapelt zich hoofdzakelijk op in cellen met sterke dCK-activiteit en zwakke deoxynucleotidase-activiteit, vooral in lymfocyten en in andere hematopoëtische cellen. De cytotoxiciteit van cladribine is dosisafhankelijk. Niet-hematologisch weefsel lijkt niet te worden aangetast; wat de geringe incidentie van niet-hematopoëtische toxiciteit van cladribine verklaart.

In tegenstelling tot andere nucleoside-analoga, is cladribine toxisch voor snel prolifererende cellen evenals voor rustcellen. Er werd geen cytotoxisch effect van cladribine vastgesteld in cellijnen of vaste tumoren. Het werkingsmechanisme van cladribine wordt toegeschreven aan de opname van CdATP in DNA-strengen: de synthese van nieuw DNA in splitsende cellen wordt geblokkeerd en het DNA-herstelmechanisme wordt afgeremd, wat resulteert in een opstapeling van DNA-strengbreuken en een afname van de concentratie van NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) en ATP, zelfs in rustcellen. Bovendien remt CdATP ribonucleotide reductase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de omvorming van ribonucleotiden in desoxyribonucleotiden. Cel dood treedt op door energietekort en apoptose.

Klinische werkzaamheid

In het klinische onderzoek waarin LITAK subcutaan werd toegediend, werden 63 patiënten met haarcelleukemie behandeld (33 nieuw gediagnosticeerde patiënten en 30 patiënten met recidiverende of progressieve ziekte). Het totale responspercentage was 97% met langdurige remissie, waarbij 73% van de patiënten na vier jaar follow-up nog steeds in volledige remissie was.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cladribine vertoont na parenterale toediening een totale biologische beschikbaarheid; het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie *versus* tijdscurve (AUC) is vergelijkbaar na een continue of intermitterende intraveneuze infusie van 2 uur en na subcutane injectie.

Distributie

Na subcutane bolusinjectie van een dosis van 0,14 mg/kg cladribine wordt een $C_{\max}$ van 91 ng/ml cladribine gemiddeld reeds na 20 minuten bereikt. In een ander onderzoek waarbij een dosis van 0,10 mg/kg lichaamsgewicht/dag werd gebruikt, was de maximale plasmaconcentratie $C_{\max}$ na continue intraveneuze infusie 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 uur) vergeleken met 51 ng/ml na subcutane bolusinjectie ($t_{\max}$: 25 minuten).

De intracellulaire concentratie van cladribine is 128 tot 375 maal hoger dan de plasmaspiegel van cladribine.

Het gemiddelde distributievolume van cladribine bedraagt 9,2 l/kg. De binding van cladribine aan plasmaproteïnen bedraagt gemiddeld 25%, met een sterke variatie van persoon tot persoon (5-50%).

Biotransformatie

De prodrug cladribine wordt intracellulair gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door deoxycytidine kinase, tot 2-chlorodeoxyadenosine-5'-monofosfaat, dat middels fosforylering verder wordt omgevormd tot difosfaat door nucleoside monofosfaat kinase en tot de actieve metaboliet 2-chlorodeoxyadenosine-5'-trifosfaat (CdATP) door nucleoside difosfaat kinase.

Eliminatie

Uit farmacokinetische onderzoeken bij de mens blijkt dat de plasmaconcentratiecurve van cladribine overeenstemt met een model van 2 of 3 compartimenten met α - en β -halfwaardetijden van respectievelijk gemiddeld 35 minuten en 6,7 uur. De bi-exponentiële afname van de serumconcentratie van cladribine na subcutane bolusinjectie is vergelijkbaar met de eliminatieparameters na een intraveneuze infusie van 2 uur met een aanvankelijke en terminale halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 2 uur en 11 uur. De intracellulaire retentietijd van cladribine-nucleotiden *in vivo* is duidelijk langer in vergelijking met de retentietijd in het plasma. In leukemiecellen werden halfwaardetijden $t_{1/2}$ van aanvankelijk 15 uur en vervolgens meer dan 30 uur gemeten.

Cladribine wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. De excretie via de nieren van niet-gemetaboliseerd cladribine gebeurt binnen 24 uur en bedraagt respectievelijk 15% en 18% van de dosis na een 2 uur durende intraveneuze en na een subcutane toediening. Wat er met de rest gebeurt is niet bekend. De gemiddelde plasmaklaring bedraagt 794 ml/min. na intraveneuze infusie en 814 ml/min. na subcutane bolusinjectie van een dosis van 0,10 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over het gebruik van cladribine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De klinische ervaringen zijn zeer beperkt en de veiligheid van LITAK voor deze patiënten staat niet vast. LITAK is gecontraïndiceerd voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij kinderen

Het gebruik van LITAK bij kinderen is niet onderzocht. (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er is weinig ervaring met toediening aan patiënten ouder dan 65 jaar. Oudere patiënten dienen na individuele beoordeling te worden behandeld, waarbij nauwkeurige controle van de bloedwaarden en nier- en leverfunctie noodzakelijk is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cladribine is matig acut toxisch in muizen, met een LD_{50} van 150 mg/kg door middel van intraperitoneale toediening.

Bij 7- tot 14-daagse onderzoeken met intraveneuze infusie in java-apen, waren de onderzochte organen het immuunsysteem ($\geq 0,3$ mg/kg/dag), het beenmerg, de huid, de slijmvliezen, het zenuwstelsel en de testes ($\geq 0,6$ mg/kg/dag) en de nieren (≥ 1 mg/kg/dag). Indien niet fataal, waren de indicaties dat de meeste van of al deze effecten langzaam omkeerbaar waren na stopzetting van blootstelling aan de werkzame stof.

Cladribine is teratogeen in muizen (bij doses van 1,5-3,0 mg/kg/dag, gegeven op de 6e-15e dag van de draagperiode). Effecten op de verbening van het sternum werden waargenomen bij 1,5 en 3,0 mg/kg/dag. Verhoogde resorptie, kleinere worpen, lager foetaal gewicht en toegenomen foetale misvormingen van het hoofd, de borst en ledematen werden waargenomen bij 3,0 mg/kg/dag. Cladribine is teratogeen in konijnen bij doses van 3,0 mg/kg/dag (gegeven op de 7e-19e dag van de draagperiode). Bij deze dosis werden ernstige anomalieën van de ledematen waargenomen, evenals een aanzienlijke toename van het gemiddelde foetale gewicht. Verminderde verbening werd waargenomen bij 1,0 mg/kg/dag.

Carcinogenese/mutagenese

Langetermijnonderzoeken in dieren ter evaluatie van de carcinogene eigenschappen van cladribine werden niet uitgevoerd. Op basis van de beschikbare gegevens kan het carcinogene risico van cladribine voor mensen niet worden geëvalueerd.

Cladribine is een cytotoxisch geneesmiddel, dat een mutageen effect heeft op gekweekte cellen van zoogdieren. Cladribine wordt opgenomen in de DNA-strengen en blokkeert de synthese en reparatie van DNA. Blootstelling aan cladribine veroorzaakt DNA-fragmentatie en celdood in verschillende normale en leukemische cellen en cellijnen bij concentraties van 5 nM tot 20 μ M.

Vruchtbaarheid

Het effect van cladribine op de vruchtbaarheid werd in dieren niet bestudeerd. Een onderzoek naar toxiciteit in java-apen heeft echter aangetoond dat cladribine de rijping van snel genererende cellen, inclusief testiculaire cellen, onderdrukt. Het effect op de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend. Van antitumorale stoffen, zoals cladribine, die invloed hebben op het DNA, het RNA en de proteïnesynthese, kan worden verwacht dat deze negatieve effecten hebben op de ontwikkeling van menselijke geslachtscellen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor het stellen van de pH)
Zoutzuur (voor het stellen van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

LITAK mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct na opening worden gebruikt, tenzij bij het openen de kans op microbiologische besmetting wordt uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml glazen injectieflacon type 1 met rubberen stop (bromobutyl) en aftrekbare aluminium dop.

De verpakking bevat 1 injectieflacon of 5 injectieflacons met elk 5 milliliter oplossing. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorschriften voor correcte verwerking en afvoer van antitumorale geneesmiddelen dienen in acht te worden genomen. Cytotoxische geneesmiddelen dienen met omzichtigheid te worden verwerkt. Zwangere vrouwen dienen aanraking ermee te vermijden.

Het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding is aan te raden wanneer LITAK wordt bereid en toegediend. Indien LITAK in aanraking komt met de huid of met de slijmvliezen, dient het betrokken oppervlak onmiddellijk overvloedig met water te worden gespoeld.

Parenterale geneesmiddelen dienen, voordat ze worden toegediend, visueel te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van partikels of verkleuring.

De injectieflacons zijn bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/275/001

EU/1/04/275/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/04/2004

Datum van laatste verlenging: 27/03/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet de Europese Commissie op de hoogte brengen van zijn marketingplannen voor het bij dit besluit goedgekeurde geneesmiddel.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (VERPAKKING MET 1 INJECTIEFLACON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LITAK 2 mg/ml oplossing voor injectie
cladribine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke ml oplossing bevat 2 mg cladribine
10 mg/5 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-instelling), zoutzuur (voor pH-instelling) en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met 5 ml oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

Cytotoxisch. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik (zie bijsluiter)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/275/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (VERPAKKING MET 5 INJECTIEFLACONS)
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LITAK 2 mg/ml oplossing voor injectie
cladribine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 mg cladribine
10 mg/5 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-instelling), zoutzuur (voor pH-instelling) en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 injectieflacons met elk 5 ml oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

Cytotoxisch. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik (zie bijsluiter)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/275/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

LITAK 2 mg/ml oplossing voor injectie
cladribine
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/5 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

LITAK 2 mg/ml oplossing voor injectie cladribine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is LITAK en waarvoor wordt dit middel gebruikt
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LITAK en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

LITAK bevat de werkzame stof cladribine. Het beïnvloedt de groei van maligne (kwaadaardige) witte bloedcellen die een rol spelen bij haarcelleukemie. LITAK wordt gebruikt om deze ziekte te behandelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding
- U bent jonger dan 18 jaar
- U heeft matige tot ernstige stoornissen van nieren of lever
- U gebruikt andere medicijnen die de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg beïnvloeden (myelosuppressie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Vertel het uw arts of verpleegkundige op elk moment tijdens of na uw behandeling **onmiddellijk** als u:

last heeft van wazig of minder goed zien of dubbel zien, spraakproblemen, zwakte in een arm of been, een verandering in de manier van lopen of evenwichtsproblemen, aanhoudende gevoelloosheid, verminderd gevoel, geheugenverlies of verwardheid. Dit kunnen symptomen zijn van een **ernstige, mogelijk dodelijke aandoening van de hersenen** die progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) heet.

Had u deze symptomen al voordat u met de behandeling met cladribine begon? **Vertel het uw arts** dan als er iets verandert in deze symptomen.

Vertel het uw arts als u één van de volgende ziektes heeft of heeft gehad:

- leverziekte of nierziekte
- **infecties**
 - als u een infectie heeft, zal die worden behandeld voordat u start met het gebruiken van LITAK
 - als u merkt dat u tijdens of na de behandeling met LITAK tekenen van infecties heeft (zoals griepachtige symptomen of koorts), moet u uw arts hiervan direct op de hoogte stellen.
- koorts

Vóór en tijdens de behandeling met LITAK worden er regelmatig bloedonderzoeken uitgevoerd, om te controleren of het veilig is om uw behandeling voort te zetten. Uw arts kan besluiten dat u bloedtransfusies moet krijgen om uw aantallen bloedcellen te verbeteren. Bovendien wordt gecontroleerd of uw lever en nieren goed werken.

Indien u het voornemen heeft vader te worden, dient u uw arts hiervan op de hoogte te brengen voordat de behandeling met LITAK wordt gestart. Tijdens de behandeling met LITAK en tot 6 maanden daarna mag u geen kinderen verwekken. Uw arts kan u adviseren over de mogelijkheden voor het invriezen en bewaren van sperma (cryoconservering).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast LITAK nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Vertel het uw arts in elk geval als u geneesmiddelen gebruikt die een van de volgende stoffen bevatten:

- corticosteroiden, worden vaak gebruikt om infecties te behandelen
- antivirale middelen, worden gebruikt om virusinfecties te behandelen

U mag LITAK niet gebruiken samen met andere geneesmiddelen die de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg beïnvloeden (myelosuppressie).

Zwangerschap en borstvoeding

U mag LITAK niet gebruiken als u zwanger bent. Tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden nadat u de laatste dosis LITAK heeft gebruikt, dient u doeltreffende contraceptieve voorzorgen te nemen. Als u tijdens uw behandeling zwanger wordt, moet u dit onmiddellijk aan uw arts melden.

Tijdens uw behandeling met LITAK en ten minste gedurende zes maanden na uw laatste dosis LITAK mag u geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

LITAK heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich suf voelt, wat kan voorkomen als gevolg van een laag aantal rode bloedcellen door de behandeling met LITAK, of duizelig bent, mag u geen voertuigen besturen en geen machines bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosering berekenen op basis van uw lichaamsgewicht en zal het behandelingsschema uitgebreid met u bespreken. De aanbevolen dagelijkse dosis is 0,14 mg per kg lichaamsgewicht gedurende vijf opeenvolgende dagen (enkele behandelkuur).

LITAK moet onder de huid worden ingespoten (subcutane injectie), elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip.

Indien u LITAK bij uzelf injecteert, krijgt u eerst instructies over het bereiden en het toedienen van de injectie. Uitgebreide instructies voor subcutane injectie worden achterin deze bijsluiter gegeven.

U kunt ook een aanvullend geneesmiddel met de werkzame stof allopurinol krijgen om een teveel aan urinezuur te verminderen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u een verkeerde dosis heeft ingespoten, moet u dit onmiddellijk aan uw arts melden.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u een injectie heeft gemist, moet u dit onmiddellijk aan uw arts melden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als bij u tijdens of na de behandeling met LITAK één of meer van de volgende verschijnselen optreden:

- tekenen van infecties (zoals griepachtige verschijnselen)
- koorts

Het opnieuw optreden van kwaadaardige aandoeningen (kanker) kan niet worden uitgesloten. Dit betekent dat de kans dat u in de toekomst een kwaadaardige aandoening krijgt iets hoger is dan bij gezonde mensen. Dit licht verhoogde risico kan een gevolg zijn van de haarcelleukemie, of van de behandelingen die u hebt gehad om de ziekte te behandelen, waaronder de behandeling met LITAK.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Infecties.
- Koorts.
- Lage aantallen van bepaalde witte bloedcellen (neutrofielen en lymfocyten) en bloedplaatjes bij bloedonderzoeken.
- Lage aantallen rode bloedcellen, wat kan leiden tot bloedarmoede met verschijnselen als vermoeidheid en sufheid.
- Verminderde werking van het afweersysteem van uw lichaam.
- Hoofdpijn, duizeligheid.
- Abnormale ademhalingsgeluiden, abnormale borstgeluiden, hoesten.
- Zich misselijk voelen, braken, verstopping en diarree.
- Bultjes op de huid (huiduitslag), zwelling, roodheid en pijnlijke plekken rond de plaats van de injectie, overmatig zweten. Huidreacties zijn meestal mild tot matig ernstig van aard en verdwijnen over het algemeen binnen enkele dagen.
- Vermoeidheid, koude rillingen, verminderde eetlust.
- Zwakte.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Herhaald optreden van kwaadaardige aandoening (kanker).
- Lage aantallen bloedplaatjes, wat kan leiden tot ongewone bloedingen (bijvoorbeeld bloedneuzen of huidbloedingen).
- Slapeloosheid, opgewondenheid.
- Versnelde hartslag, abnormale hartgeluiden, lage bloeddruk, verminderde bloedtoevoer naar de hartspier.
- Kortademigheid, zwelling in het longweefsel als gevolg van infectie, ontsteking van mond en tong.
- Buikpijn en aanwezigheid van grote hoeveelheden gas in de maag of darmen, (meestal lichte) verhogingen van de leverwaarden bij laboratoriumonderzoek (bilirubine, transaminases); deze waarden keren na afloop van de behandeling terug tot normale niveaus.
- Jeuk, jeukende bultjes (urticaria), roodheid en pijn van de huid.
- Zwelling in weefsels (oedeem), zich niet goed voelen, pijn (spierpijn, gewrichtspijn en botpijn).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Bloedarmoede als gevolg van de vernietiging van rode bloedcellen.
- Slaperigheid, verdoofd en tintelend gevoel van de huid, krachteloosheid, inactiviteit, stoornis van de perifere zenuwen, verwardheid, verminderd coördinatievermogen van bewegingen.
- Oogontsteking.
- Zere keel.
- Aderontsteking.
- Ernstig gewichtsverlies.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Verminderde leverfunctie.
- Verminderde nierfunctie.
- Complicaties veroorzaakt door kankerbehandeling, als gevolg van de afbraak van kankercellen.
- Afstotingsreacties op bloedtransfusies.
- Verhoogd aantal van bepaalde witte bloedcellen (eosinofielen).
- Beroerte.
- Spraak- en slikstoornissen.
- Hartfalen.
- Abnormaal hartritme.
- Onvermogen van het hart om de bloedcirculatie voldoende op gang te houden.
- Verstopping van de darmen.
- Ernstige allergische huidreactie (stevens-johnsonsyndroom of lyellsyndroom).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- Depressie, epileptische aanval.
- Zwelling van het ooglid.
- Bloedprop in de long.
- Ontsteking van de galblaas.
- Verminderde werking van organen als gevolg van grote hoeveelheden van een bepaalde stof die door het lichaam wordt geproduceerd (een glycoproteïne).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct na opening worden gebruikt, tenzij bij het openen de kans op microbiologische besmetting wordt uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de injectieflacon is beschadigd of dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cladribine. Elke ml oplossing bevat 2 mg cladribine. Elke injectieflacon bevat 10 mg cladribine in 5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumhydroxide (voor het stellen van de zuurgraad), zoutzuur (voor het stellen van de zuurgraad) en water voor injecties.

Hoe ziet LITAK eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LITAK is verkrijgbaar in glazen injectieflacons met daarin 5 ml heldere, kleurloze oplossing voor injectie. Verpakkingsgrootten van 1 of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

INFORMATIE OVER HOE LITAK WORDT GEÏNJECTEERD

Dit hoofdstuk bevat informatie over hoe een injectie met LITAK wordt gegeven. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren als u hierover geen instructies heeft gekregen van uw arts of verpleegkundige. U arts zal u vertellen hoeveel LITAK u nodig heeft, en hoe vaak en wanneer u uzelf moet injecteren. LITAK moet worden ingespoten in het weefsel vlak onder de huid (subcutane injectie). Als u nog vragen heeft over het geven van de injectie, kunt u uw arts of verpleegkundige raadplegen.

LITAK is een cytotoxisch (celdodend) middel en moet daarom voorzichtig worden gehanteerd. Wanneer LITAK niet door de patiënt zelf wordt ingespoten, wordt gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding aanbevolen bij het hanteren en toedienen van LITAK. Als LITAK in aanraking komt met de huid of de ogen moet het betreffende oppervlak onmiddellijk met grote hoeveelheden water worden gespoeld. Zwangere vrouwen moeten aanraking met LITAK vermijden.

Wat u nodig heeft voor de injectie

Om uzelf een subcutane injectie te geven, heeft u het volgende nodig:

- één injectieflacon LITAK (of twee injectieflacons, als u meer dan 5 ml moet inspuiten). Gebruik geen beschadigde injectieflacons en injectieflacons waarvan de inhoud niet helder is of deeltjes bevat.
- een steriele injectiespuit (bijvoorbeeld 10 ml LUER injectiespuit),
- een steriele injectienaald (bijvoorbeeld 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾”),
- alcoholdoekjes,
- een speciaal, prikbestendig afvalvatje voor het veilig afvoeren van de gebruikte injectiespuit en -naald.

Wat moet ik doen voordat ik mijzelf een subcutane injectie LITAK geef?

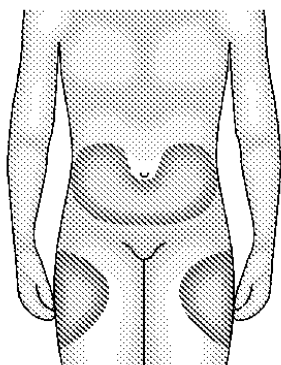
1. Alvorens de injectie te geven LITAK tot kamertemperatuur laten opwarmen.
2. Was uw handen grondig.
3. Ga op een comfortabele, goed verlichte plaats zitten en leg alles wat u nodig heeft binnen handbereik.

Hoe bereid ik de injectie?

Voordat u LITAK injecteert, moet u het volgende doen:

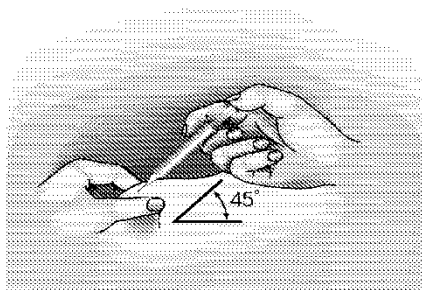
1. Verwijder de rode beschermende dop van de injectieflacon LITAK. De rubberen stop van de injectieflacon mag niet worden verwijderd. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met een alcoholdoekje. Neem de injectiespuit uit de verpakking zonder de punt van de spuit aan te raken. Neem de injectienaald uit de verpakking en zet deze stevig op de punt van de spuit. Verwijder de naaldbeschermer zonder de naald aan te raken.
2. Duw de naald door de rubberen stop van de injectieflacon en draai de injectieflacon en de spuit ondersteboven. Controleer dat de punt van de naald in de vloeistof zit.
3. Trek de juiste hoeveelheid LITAK in de spuit door de zuiger omlaag te trekken (uw arts geeft aan hoeveel ml LITAK u moet injecteren).
4. Trek de naald uit de injectieflacon.
5. Zorg dat er geen lucht in de spuit zit: steek de naald omhoog en duw de lucht uit de spuit.
6. Controleer dat u de juiste hoeveelheid heeft.
7. Direct injecteren.

Waar moet ik mijzelf de injectie geven?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren worden hier weergegeven: de bovenkant van uw dijen en de buik, behalve het gebied rondom de navel. Indien iemand anders u injecteert, kunnen ook het gebied aan de buitenkant van de bovenarmen en de billen worden gebruikt.

Hoe geef ik mijzelf de injectie?



1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje, wacht tot het gebied droog is en pak de huid tussen uw duim en wijsvinger, zonder hard te knijpen.
2. Duw de naald helemaal in de huid onder een hoek van ongeveer 45°, zoals getoond in de afbeelding.
3. Trek de zuiger iets omhoog om te controleren dat er geen bloedvat is aangeprikt. Als er bloed in de spuit zit, trekt u de naald uit uw lichaam en injecteert u zichzelf op een andere plaats.
4. Neem ongeveer een minuut de tijd om de vloeistof langzaam en gelijkmatig te injecteren, houd de huid daarbij altijd vast.
5. Trek de naald uit uw lichaam wanneer alle vloeistof is geïnjecteerd.
6. Doe de gebruikte injectiespuit in het speciale, prikvrije afvalvaatje voor injectienaalden. Gebruik een nieuwe spuit en injectienaald voor elke injectie. De injectieflacons zijn bedoeld voor eenmalig gebruik. Lever na gebruik eventuele restanten voor correcte afvalverwerking in bij uw arts of apotheker.

Afvoeren van gebruikte injectiespuiten

Doe gebruikte injectienaalden in het speciale, prikvrije afvalvaatje en houd deze buiten het bereik en zicht van kinderen.

Voer het speciale, prikvrije afvalvaatje af volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Doe gebruikte injectiespuiten nooit bij het normale huishoudelijke afval.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor cladribine (behalve producten met de indicatie multipale sclerose), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over de uitscheiding van cladribine in de moedermelk afkomstig uit de literatuur, is het PRAC van mening dat uitscheiding van cladribine in de moedermelk ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die cladribine bevatten (behalve producten met de indicatie multipale sclerose) dienovereenkomstig dienen te worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cladribine (behalve producten met de indicatie multipale sclerose) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die cladribine bevatten (behalve producten met de indicatie multipale sclerose) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen.