

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

LITAK 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml med oppløsning inneholder 2 mg kladribin (2-CdA). Hvert hetteglass inneholder 10 mg kladribin i 5 ml løsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

LITAK er indisert for behandling av hårcelleleukemi.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med LITAK skal igangsettes av en kvalifisert lege med erfaring i kjemoterapi ved kreftbehandling.

#### Dosering

Den anbefalte doseringen for hårcelleleukemi er én LITAK-kur tilført via subkutan bolusinjeksjon med en daglig dose på 0,14 mg/kg kroppsvekt i 5 dager i strekk.

Det anbefales ikke å avvike fra doseringen som er angitt ovenfor.

#### *Eldre*

Erfaring med pasienter over 65 år er begrenset. Eldre pasienter bør behandles etter individuell vurdering og nøye overvåking av blodcelleverdier og nyre- og leverfunksjonen. Risikoen krever vurdering i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Det foreligger ingen data om bruk av LITAK hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. LITAK er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance  $\leq 50$  ml/min) eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score  $> 6$ ) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

LITAK er kontraindisert hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.3).

#### Administrasjonsmåte

LITAK leveres som en bruksferdig oppløsning. Anbefalt dose trekkes direkte ut med en sprøyte og injiseres som subkutan bolusinjeksjon uten fortynning. Det skal utføres en visuell kontroll av LITAK for å sjekke at det ikke finnes partikler og misfarging før administrering. LITAK skal varmes opp til romtemperatur før administrering.

*Selvinjeksjon utført av pasienten*

Pasienten kan selv injisere LITAK. Pasientene skal gis nødvendig instruksjon og opplæring. Pakningsvedlegget inneholder en detaljert bruksanvisning.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming.

Pasienter under 18 år.

Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance  $\leq 50$  ml/min) eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score  $> 6$ ) (se også pkt. 4.4).

Samtidig bruk av andre myelosuppressive legemidler.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Kladribin er et antineoplastisk og immunsuppressivt legemiddel som kan medføre betydelige toksiske bivirkninger, som myelo- og immunsuppresjon, langvarig lymfocytopeni og opportunistiske infeksjoner. Pasienter som gjennomgår behandling med kladribin, skal overvåkes nøye med hensyn til tegn på hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet.

Særlig varsomhet anbefales og risiko/nytte skal vurderes nøye dersom behandling med kladribin vurderes for pasienter med økt infeksjonsrisiko, påvist beinmargssvikt eller beinmargsinfiltrering, tidligere myelosuppressive behandlinger samt for pasienter med mistenkt eller påvist nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Pasienter med aktiv infeksjon skal behandles for den underliggende lidelsen før de får behandling med kladribin. Selv om anti-infeksjonsprofylakse ikke vanligvis er anbefalt, kan den være fordelaktig for pasienter som er immunkompromittert før behandlingen med kladribin eller for pasienter med en allerede eksisterende agranulocytose.

Hvis det oppstår alvorlig toksisitet, bør legen vurdere å utsette eller avbryte behandlingen med legemidlet inntil alvorlige komplikasjoner er eliminert. Ved infeksjoner bør behandling med antibiotika innsettes etter behov.

Det anbefales at pasienter som får kladribin også skal få strålebehandlede, cellulære blodkomponenter/-produkter for å forhindre transfusjonsrelatert transplantat-mot-vert sykdom (Ta-GVHD).

##### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Det har vært meldt om tilfeller av PML, inkludert fatale tilfeller, ved bruk av kladribin. PML ble rapportert 6 måneder til flere år etter behandling. En sammenheng med langvarig lymfopeni har vært rapportert i flere av disse tilfellene. Leger bør vurdere PML som differensialdiagnose hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer.

Foreslått utredning for PML inkluderer nevrologisk konsultasjon, magnetresonanstomografi av hjernen og analyse av cerebrospinalvæsken med hensyn på JC-virus-DNA (JCV) ved hjelp av polymerasekjedereaksjon (PCR) eller en biopsi av hjernen for å teste for JCV. En negativ JCV PCR utelukker ikke PML. Det kan være berettiget med ytterligere oppfølging og vurdering hvis det ikke kan stilles en alternativ diagnose. Pasienter med antatt PML bør ikke fortsatt få behandling med kladribin.

### Sekundære maligniteter

Som med andre nukleoside analoger, er behandling med kladribin forbundet med myelosuppresjon og dyp og langvarig immunsuppresjon. Behandling med disse legemidlene er forbundet med forekomsten av sekundære maligniteter. Sekundære maligniteter forventes å oppstå hos pasienter med hårcelleleukemi. Frekvensen er sterkt varierende, i området 2 % til 21 %. Den høyeste risikoen foreligger 2 år etter diagnose, med en median på mellom 40 og 66 måneder. De kumulative frekvensene av sekundær malignitet er 5 %, 10-12 % og 13-14 % etter henholdsvis 5, 10 og 15 år etter diagnosen av hårcelleleukemi. Etter kladribin, ligger forekomsten av sekundær malignitet på mellom 0 % og 9,5 % etter en median observasjonsperiode på 2,8 til 8,5 år. Frekvensen av sekundær malignitet etter behandling med LITAK var 3,4 % i alle de 232 pasienter med hårcelleleukemi som ble behandlet over en periode på 10 år. Den høyeste forekomsten av sekundær malignitet med LITAK var 6,5 % etter en median oppfølging på 8,4 år. Derfor skal pasienter behandlet med kladribin være under jevnlig oppsyn.

### Hematologisk toksisitet

I den første måneden etter behandling er myelosuppresjonen mest uttalt, og transfusjon av røde blodlegemer eller blodplater kan være nødvendig. Pasienter med symptomer på beinmargssuppresjon skal behandles med varsomhet, siden ytterligere svekkelse av beinmargsfunksjonen må forventes. Behandlingsrisiko og -nytte skal vurderes omhyggelig hos pasienter med aktive eller mistenkte infeksjoner. Faren for alvorlig myelotoksisitet og langvarig immunsuppresjon øker hos pasienter med sykdomsrelatert beinmargsinfiltrasjon eller som tidligere har fått myelosuppressiv behandling. I slike tilfeller må dosen reduseres og det må foretas jevnlig monitorering av pasienten. Pancytopeni er vanligvis reversibel og graden av beinmargsaplasti er doseavhengig. Økt forekomst av opportunistiske infeksjoner er forventet under behandlingen med kladribin og i 6 måneder etter. Det er viktig å foreta nøye og regelmessig monitorering med antall perifere blodlegemer under behandlingen med kladribin, og i 2 til 4 måneder etter for å påvise potensielle bivirkninger og resulterende komplikasjoner (anemi, nøytropeni, trombocytopeni, infeksjoner, hemolyse eller blødninger), og overvåke hematologisk rekonvalesens. Feber uten kjent årsak forekommer ofte hos pasienter som er behandlet for hårcelleleukemi og forekommer hovedsakelig i de første 4 ukene av behandlingen. Årsaken til febertilfellene bør undersøkes ved hjelp av relevante laboratorieprøver og radiologiske prøver. Under en tredjedel av febertilfellene har sammenheng med en dokumentert infeksjon. I tilfelle feber forårsaket av infeksjoner eller agranulocytoser er antibiotikabehandling indisert.

### Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen data om bruk av LITAK hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Klinisk erfaring er svært begrenset, og sikkerheten forbundet med bruk av LITAK hos disse pasientene er ikke godt fastslått (se pkt. 4.3 og 5.2). Varsom behandling er påkrevd for pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Alle pasienter som behandles med LITAK bør undersøkes jevnlig med hensyn til nyre- og leverfunksjon, som klinisk indisert.

### Eldre

Eldre pasienter skal behandles ut fra individuell vurdering og nøye overvåking av blodcelleverdier og nyre- og leverfunksjonen. Risikoen krever vurdering i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.2).

### Forebygging av tumorlysesyndrom

For pasienter med høy tumorbyrde bør forebyggende allopurinolbehandling igangsettes 24 timer før cellegiftbehandlingen starter, samtidig med tilstrekkelig eller økt hydrering, for å begrense serumnivåene av urinsyre. En daglig oral dose på 100 mg allopurinol anbefales i en 2 ukers periode. Hvis det akkumuleres urinsyre i serum over normalt område, kan allopurinoldosen økes til 300 mg/dag.

### Fertilitet

Menn som behandles med kladribin skal anbefales å ikke gjøre en kvinne gravid de 6 månedene som følger behandlingen, og å få råd om nedfrysing av sperm før behandlingen på grunn av muligheten for infertilitet som følge av kladribin (se pkt. 4.6 og 5.3).

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av mulig økning i hematologisk toksisitet og beinmargssuppresjon, må ikke kladribin brukes sammen med andre myelosuppressive legemidler. Det er ikke påvist at kladribin påvirker andre antineoplastiske midler *in vitro* (f.eks. doksorubicin, vinkristin, cytarabin, cyklofosfamid) og *in vivo*. En *in vitro*-studie har imidlertid avslørt kryssresistens mellom kladribin og nitrogensenep (klormetin); for cytarabin har én forfatter beskrevet en *in vivo*-observasjon uten tap av aktivitet.

På grunn av den lignende intracellulære metabolismen, kan det forekomme kryssresistens med andre nukleosidanaloger, som for eksempel fludarabin eller 2'-deoksykoformycin. Derfor kan det ikke anbefales å gi nukleosidanaloger samtidig med kladribin.

Kortikosteroider har påvist økning av risikoen for alvorlige infeksjoner ved bruk sammen med kladribin og må derfor ikke gis samtidig med kladribin.

Fordi det kan forventes interaksjoner med legemidler som gjennomgår intracellulær fosforylering, som for eksempel antivirale midler, eller med adenosinopptakshemmere, anbefales det ikke å bruke disse sammen med kladribin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Kladribin forårsaker alvorlige fosterskader hvis det brukes under graviditet. Dyrestudier og *in vitro*-studier med humane celler har påvist teratogene og mutagene effekter av kladribin. Kladribin er kontraindisert ved graviditet.

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandling med kladribin og i 6 måneder etter siste kladribindose. Hvis graviditet oppstår under behandling med kladribin, skal kvinnen informeres om mulig risiko for fosteret.

### Amming

Begrensede data fra kasusrapporter har vist at kladribin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Mengden har ennå ikke blitt fastslått. Grunnet faren for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, er amming kontraindisert under behandling med kladribin og i 6 måneder etter siste kladribindose.

### Fertilitet

Kladribins effekter på fertilitet er ikke studert hos dyr. En toksisitetsstudie som ble utført hos cynomolgus-aper har imidlertid vist at kladribin hemmer modningen av hurtigvoksende celler, inkludert testikkelceller. Effekten på fertiliteten hos mennesker er ukjent. Antineoplastiske midler, som for eksempel kladribin, som virker inn på DNA, RNA og proteinsyntese, kan forventes å ha bivirkninger på gametogenesen hos mennesker (se pkt. 5.3).

Menn som behandles med kladribin skal anbefales ikke å gjøre en kvinne gravid opp til 6 måneder etter behandlingen, og innhente råd om nedfrysing av sperm før behandlingen på grunn av muligheten for infertilitet som følge av kladribin (se pkt. 4.4).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

LITAK har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom det oppstår bivirkninger med mulig påvirkning av ytelse (for eksempel svimmelhet, som er svært vanlig, eller døsighet, som kan oppstå på grunn av anemi, som er svært vanlig), skal pasientene anbefales ikke å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Svært vanlige bivirkninger påvist under de tre mest relevante kliniske studiene med kladribin hos 279 pasienter behandlet for diverse indikasjoner og hos 62 pasienter med hårcelleleukemi (HCL) var myelosuppresjon, særlig alvorlig nøytropeni (41 % (113/279), HCL 98 % (61/62)), alvorlig trombocytopeni (21 % (58/279), HCL 50 % (31/62)) og alvorlig anemi (14 % (21/150), HCL 55 % (34/62)) samt alvorlig immunsuppresjon/lymfopeni (63 % (176/279), HCL 95 % (59/62)), infeksjoner (39 % (110/279), HCL 58 % (36/62)) og feber (opptil 64 %).

Kulturnegativ feber etter behandling med kladribin forekommer hos 10–40 % av pasientene med hårcelleleukemi og påvises sjelden hos pasienter med andre neoplastiske lidelser. Hudutslett (2–31 %) er vanligvis beskrevet hos pasienter med samtidig administrering av andre legemidler som er kjent for å gi utslett (antibiotika og/eller allopurinol). Under behandling med kladribin er det rapportert bivirkninger på fordøyelsessystemet som kvalme (5–28 %), oppkast (1–13 %) og diaré (3–12 %) samt fatigue (2–48 %), hodepine (1–23 %) og nedsatt appetitt (1–22 %). Kladribin gir sannsynligvis ikke alopesi. Det er observert lettere og forbigående alopesi i noen få dager hos 4/523 pasienter under behandling med kladribin, som ikke klart kunne knyttes til kladribin.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Rapporterte bivirkninger er oppført i tabellen under etter frekvenskategori og organklassesystem. Hyppigheten er definert slik: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ) til  $\geq 1/10$ , mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $\geq 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $\geq 1/1000$ ), svært sjeldne ( $\geq 1/10\,000$ , ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)). For alvorlighetsgrad, se teksten under tabellen.

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                                           | Svært vanlige: infeksjoner * (f.eks. pneumoni *, sepsis *)                                                                                                                                                                                                          |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) | Vanlige: sekundære ondartede svulster *<br>Sjeldne: tumorlysesyndrom                                                                                                                                                                                                |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                                        | Svært vanlige: pancytopeni/myelosuppresjon *,<br>nøytropeni, trombocytopeni, anemi, lymfopeni<br>Mindre vanlige: hemolytisk anemi *<br>Sjeldne: hypereosinofili<br>Svært sjeldne: amyloidose                                                                        |
| Forstyrrelser i immunsystemet                                                 | Svært vanlige: immunsuppresjon *<br>Sjeldne: transplantat-mot-vert sykdom *                                                                                                                                                                                         |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer                                  | Svært vanlige: nedsatt matlyst<br>Mindre vanlige: kakeksi                                                                                                                                                                                                           |
| Nevrologiske sykdommer                                                        | Svært vanlige: hodepine, svimmelhet<br>Vanlige: søvnløshet, angst<br>Mindre vanlige: søvnighet, parestesi, letargi, polyneuropati, forvirring, ataksi.<br>Sjeldne: apopleksi, nevrologiske tale- og svelgeforstyrrelser<br>Svært sjeldne: depresjon, epilepsianfall |
| Øyesykdommer                                                                  | Mindre vanlige: konjunktivitt<br>Svært sjeldne: blefaritt                                                                                                                                                                                                           |
| Hjertesykdommer                                                               | Vanlige: takykardi, hjertebilyd, hypotensjon, epistakse, myokardiskemi *<br>Sjeldne: hjertesvikt, atrial fibrillering, dekompensert hjertesvikt                                                                                                                     |
| Karsykdommer                                                                  | Svært vanlige: purpura<br>Vanlige: petekkier, blødninger *<br>Mindre vanlige: flebitt                                                                                                                                                                               |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum                        | Svært vanlige: uvanlige pustelyder, uvanlige lyder fra brystet, hoste<br>Vanlige: kortpustethet, interstitielle infiltrater i lungene som hovedsakelig skyldes infeksjonsetiologi, mukositt<br>Mindre vanlige: faryngitt<br>Svært sjeldne: lungeemboli              |
| Gastrointestinale sykdommer                                                   | Svært vanlige: kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré<br>Vanlige: magesmerter, flatulens<br>Sjeldne: tarmslyng                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i lever og galleveier                                               | Vanlige: reversibel, for det meste svak økning i bilirubin og transaminaser<br>Sjeldne: leversvikt<br>Svært sjeldne: cholecystitt                                                                                                                                   |
| Hud- og underhudssykdommer                                                    | Svært vanlige: utslett, lokalt eksantem, diaforese<br>Vanlige: pruritus, hudsmerte, erytem, urtikaria<br>Sjeldne: Stevens-Johnson syndrom/Lyells syndrom                                                                                                            |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                                     | Vanlige: myalgi, artralgi, artritt, beinsmerter                                                                                                                                                                                                                     |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                                 | Sjeldne: nyresvikt                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet                     | Svært vanlige: reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, fatigue, frysetokter, asteni<br>Vanlige: ødem, malaise, smerter                                                                                                                                               |

\* se forklarende avsnitt nedenfor.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Ikke-hematologiske bivirkninger*

Ikke-hematologiske bivirkninger er generelt milde til moderate i alvorlighetsgrad. Det er vanligvis ikke behov for behandling med antiemetika. Bivirkninger i forbindelse med hud og underhudsvev er som regel milde eller moderate og forbigående, og går vanligvis over innenfor en syklus på 30 dager.

### *Blodcelleverdier*

Siden pasienter med aktiv hårcelleleukemi stort sett har lavt antall blodlegemer, særlig nøytrofiler, får mer enn 90 % av tilfellene forbigående alvorlig nøytropeni ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ). Bruk av hematopoietiske vekstfaktorer fører verken til at nøytrofilantallet tar seg opp igjen eller at feberhyppigheten reduseres. Alvorlig trombocytopeni ( $< 50 \times 10^9/l$ ) er påvist hos omtrent 20–30 % av pasientene. Lymfocytopeni av flere måneders varighet og immunsuppresjon med økt fare for infeksjon er å forvente. Restitusjon av cytotoksiske T-lymfocytter og naturlige dreperceller tar fra 3 til 12 måneder. Fullstendig restitusjon av T-hjelperceller og B-lymfocytter tar opptil 2 år.

Kladribin forårsaker en betydelig og langvarig reduksjon av CD4+- og CD8+-T-lymfocytter. På det nåværende tidspunkt foreligger det ingen tilgjengelige data vedrørende mulige langsiktige konsekvenser av denne immunsuppresjonen.

### *Infeksjoner*

Det er i sjeldne tilfeller rapportert alvorlig langvarig lymfocytopeni som imidlertid ikke kan knyttes til senkomplikasjoner i form av infeksjoner. Svært vanlige alvorlige komplikasjoner, i noen tilfeller med dødelig utfall, er opportunistiske infeksjoner (f.eks. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasmosa gondii*, listeria, candida, herpesvirus, cytomegalovirus og atypiske mykobakterier). Førti prosent av pasientene som ble behandlet med LITAK med en dose på 0,7 mg/kg kroppsvekt per syklus fikk infeksjoner. Disse var i gjennomsnitt alvorligere enn infeksjonene påvist hos 27 % av alle pasienter som mottok en redusert dose på 0,5 mg/kg kroppsvekt per syklus. Førtitre prosent av pasientene med hårcelleleukemi fikk infeksjonskomplikasjoner ved standard doseregime. En tredjedel av disse infeksjonene må anses som alvorlige (f.eks. sepsis, pneumoni). Det er rapportert minst 10 tilfeller av akutt autoimmun hemolytisk anemi. Behandling med kortikosteroider var vellykket for alle pasientene.

### *Sjeldne alvorlige bivirkninger*

Alvorlige bivirkninger som ileus, alvorlig leversvikt, nyresvikt, hjertesvikt, atrieflimmer, dekompensert hjertesvikt, apopleksi, nevrologiske forstyrrelser i tale- og svelgevev, tumorlysesyndrom med akutt nyresvikt, blodoverføringsrelatert transplantat-mot-vert sykdom, Stevens-Johnsons syndrom/Lyells syndrom (toksisk epidermal nekrolyse), hemolytisk anemi, hypereosinofili (med erytematøst hudutslett, pruritus og ansiktsødem) er sjeldne.

### *Dødelig utfall*

De fleste dødsfall i forbindelse med legemidlet skyldes infeksjonskomplikasjoner. Ytterligere sjeldne tilfeller med dødelig utfall som er rapportert i forbindelse med LITAK-cellegiftbehandling, var ondartet dattersvulst, cerebrovaskulært og kardiovaskulært infarkt, transplantat-mot-vert sykdom forårsaket av flere overføringer av ubestrålt blod samt tumorlysesyndrom med hyperurikemi, metabolsk acidose og akutt nyresvikt.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Hyppig observerte symptomer på overdose er kvalme, oppkast, diaré, alvorlig beinmargssuppresjon (inkludert anemi, trombocytopeni, leukopeni og agranulocytose), akutt nyresvikt samt irreversibel nevrologisk toksisitet (paraparese/kvadriparese), Guillain-Barrés syndrom og Brown-Séquards syndrom. Akutt irreversibel nevro- og nefrotoksitet er blitt beskrevet hos enkeltpasienter som ble behandlet med en dose som var 4 ganger høyere enn det anbefalte doseringsregimet for hårcelleleukemi.

Det finnes ingen spesifikk motgift. Umiddelbar seponering av legemiddel, nøye observasjon og oppstart av relevante støttetiltak (blodoverføringer, dialyse, hemofiltrasjon, antiinfeksjonsbehandling osv.) er indisert behandling mot overdosering med kladribin. Pasienter som har fått en overdose kladribin må monitoreres hematologisk i minst fire uker.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Purinanaloger, ATC-kode: L01B B04

Kladribin er en purinnukleosidanalogue som fungerer som en antimetabolitt. Substitusjonen av hydrogen med klor i posisjon 2 skiller kladribin fra den naturlige varianten 2'-deoksyadenosin og gjør molekylet resistent mot deaminering forårsaket av adenosindeaminase.

#### Virkningsmekanisme

Kladribin er et prodrug som raskt tas opp i celler etter parenteral administrering og fosforyleres i cellen til det aktive nukleotidet 2-klordeoksyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) ved hjelp av deoksycytidinkinase (dCK). En akkumulering av aktiv CdATP observeres hovedsakelig i celler med høy dCK-aktivitet og lav deoksynukleotidase-aktivitet, særlig i lymfocytter og i andre hematopoietiske celler. Cytoksisiteten til kladribin er doseavhengig. Ikke-hematologisk vev synes å være uberørt, hvilket forklarer den lave forekomsten av ikke-hematopoietisk toksisitet for kladribin.

I motsetning til andre nukleosidanaloger, er kladribin toksisk i celler som deler seg raskt, såvel som i celler i hvilefase. Det ble ikke påvist noen cytotoxisk virkning av kladribin i cellelinjer på solide tumorer. Kladribins virkningsmekanisme tilskrives inkorporeringen av CdATP i DNA-tråden: Syntesen av nytt DNA i celler som deles blokkeres, og reparasjonsmekanismen for DNA hemmes, noe som resulterer i akkumulering av DNA-trådbrudd og en reduksjon i konsentrasjonen av NAD-(nikotinamidadenindinukleotid) og ATP, også i celler i hvilefase. Videre hemmer CdATP ribonukleotidreduktase, enzymet som er ansvarlig for konvertering av ribonukleotider til deoksyribonukleotider. Celledød inntreffer som følge av energiutarming og apoptose.

#### Klinisk effekt

I den kliniske studien der LITAK ble administrert subkutant, ble 63 pasienter med hårcelleleukemi behandlet (33 pasienter som nettopp hadde fått diagnosen, og 30 pasienter med tilbakefall eller fremskreden sykdom). Samlet responsrate var 97 % med langvarig remisjon, der 73 % av pasientene forble i komplett remisjon etter en oppfølgingstid på fire år.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### Absorpsjon

Kladribin viser fullstendig biotilgjengelighet etter parenteral administrasjon; gjennomsnittlig areal under kurven over plasmakonsentrasjon versus tid (AUC) er sammenlignbar etter kontinuerlig eller intermitterende 2-timers intravenøs infusjon og etter subkutan injeksjon.

### Distribusjon

Etter subkutan bolusinjeksjon av en dose på 0,14 mg/kg kladribin nås en gjennomsnittlig  $C_{\max}$  på 91 ng/ml etter bare 20 minutter. I en annen studie, som brukte en dose på 0,10 mg/kg kroppsvekt/dag, var den maksimale plasmakonsentrasjonen  $C_{\max}$  etter kontinuerlig intravenøs infusjon på 5,1 ng/ml ( $t_{\max}$  12 timer) sammenlignet med 51 ng/ml etter subkutan bolusinjeksjon ( $t_{\max}$  25 minutter).

Intracellulær konsentrasjon av kladribin overskrider plasmakonsentrasjonen med 128 til 375 ganger.

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet av kladribin er 9,2 l/kg. Plasmaproteinbindingen av kladribin er i gjennomsnitt på 25 %, med store individuelle variasjoner (5-50 %).

### Biotransformasjon

Prodrug kladribin metaboliseres intracellulært, hovedsaklig av deoksycytidinkinase, til 2-klordeoksyadenosin-5'-monofosfat som fosforyles ytterligere til difosfat ved hjelp av nukleosid monofosfatkinase og til den aktive metabolitten 2-klordeoksyadenosin-5'-trifosfat (CdATP) ved hjelp av nukleosid difosfatkinase.

### Eliminasjon

Farmakokinetiske studier utført på mennesker, viser at plasmakonsentrasjonskurven til kladribin samsvarer med en 2- eller 3-kompartiment-modell med  $\alpha$ - og  $\beta$ -halveringstid som gjennomsnittlig er på henholdsvis 35 minutter og 6,7 timer. Den biekspensielle nedgangen i serumkonsentrasjonen av kladribin etter subkutan bolusinjeksjon er sammenlignbar med eliminasjonsparametre etter 2-timers intravenøs infusjon med en initiell og terminal halveringstid på henholdsvis omtrent 2 og 11 timer. Intracellulær retensjonstid for kladribinnukleotider *in vivo* er betydelig forlenget sammenlignet med retensjonstiden i plasma: Halveringstider  $t_{1/2}$  på initielt 15 timer og deretter mer enn 30 timer ble målt i leukemiceller.

Kladribin utskilles hovedsakelig via nyrene. Utskillingen fra nyrene av ikke-metabolisert kladribin inntreffer innen 24 timer og utgjør 15 og 18 % av dosen etter henholdsvis 2-timers intravenøs og subkutan tilførsel. Det er uvisst hva som skjer med resten. Gjennomsnittlig plasma-clearance utgjør 794 ml/min etter intravenøs infusjon og 814 ml/min etter subkutan bolusinjeksjon ved en dose på 0,10 mg/kg kroppsvekt/dag.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Det foreligger ingen studier på bruk av kladribin hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se også pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Klinisk erfaring er svært begrenset og sikkerheten ved bruk av LITAK hos disse pasientene er ikke godt dokumentert. LITAK er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

#### *Pediatrisk bruk*

Bruk av LITAK hos barn har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

Erfaring med pasienter som er eldre enn 65 år er begrenset. Eldre pasienter bør behandles etter individuell vurdering og nøye overvåking av blodcelleverdier og nyre- og leverfunksjonen.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Kladribin er moderat akutt toksisk for mus, med en  $LD_{50}$  på 150 mg/kg ved intraperitoneal administrasjon.

I 7 til 14 dagers studier med kontinuerlig intravenøs infusjon hos cynomolgus-aper, var målorganene immunsystemet ( $\geq 0,3$  mg/kg/dag), beinmarg, hud, slimhinner, nervesystem og testikler ( $\geq 0,6$  mg/kg/dag) og nyrer ( $\geq 1$  mg/kg/dag). Dersom de ikke var dødelige, så de fleste eller alle disse effektene ut til å være langsomt reversible når behandlingen ble avsluttet.

Kladribin er teratogent hos mus (ved doser på 1,5-3,0 mg/kg/dag, gitt på drektighetsdag 6-15). Effekter på sternal forbeining ble observert ved 1,5 og 3,0 mg/kg/dag. Økt antall resorpsjoner, redusert størrelse på levende kull, redusert fostervekt og økt fostermisdannelse i hode, kropp og lemmer ble sett ved 3,0 mg/kg/dag. Hos kaniner er kladribin teratogent ved doser på 3,0 mg/kg/dag (gitt på drektighetsdag 7-19). Ved denne dosen ble det observert alvorlig deformerte lemmer og en signifikant økning i gjennomsnittlig fostervekt. Redusert forbeining ble observert ved 1,0 mg/kg/dag.

#### Karsinogenese/mutagenese

Langtidsstudier på dyr for å evaluere kladribins kreftfremkallende potensiale har ikke blitt utført. På grunnlag av tilgjengelige data, kan ikke human karsinogen risiko ved bruk av kladribin vurderes.

Kladribin er et cytotoxisk legemiddel som er mutagent for mammalske celler dyrket i kultur. Kladribin inkorporeres i DNA-tråder og hemmer DNA-syntese og reparasjon. Eksponering for kladribin fører til DNA-fragmentering og celledød i flere normale og leukemiske celler og cellelinjer ved konsentrasjoner på 5 nM til 20 mikromol.

#### Fertilitet

Effektene av kladribin på fertilitet har ikke blitt studert hos dyr. En toksisitetsundersøkelse utført med cynomolgus-aper har imidlertid vist at kladribin hemmer utviklingen av hurtigvoksende celler, inklusive testikkelceller. Virkningen på human fertilitet er ukjent. Antineoplastiske midler som kladribin, som interfererer med DNA, RNA og proteinsyntese, kan forventes å ha uheldige effekter på human gametogenese (se pkt. 4.4 og 4.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

LITAK må ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

Av mikrobiologiske hensyn, med mindre åpning utelukker mikrobiologisk kontaminasjon, skal legemidler brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold under bruk brukerens ansvar.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

10 ml type I hetteglass med gummipropp (bromobutyl) og aluminiumsløkk.

Pakningene inneholder 1 eller 5 hetteglass, hvert med 5 ml løsning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Rutiner for riktig håndtering og destruksjon av antineoplastiske legemidler skal følges. Cytotoksiske legemidler skal håndteres varsomt. Gravide kvinner skal ikke komme i kontakt med legemidlet. Bruk av engangshansker og vernetøy anbefales under håndtering, tilbereding og administrering av LITAK. Hvis LITAK kommer i berøring med hud eller slimhinner, skal du straks skylle med rikelige mengder vann.

Kontroller parenterale legemidler for eventuelle partikler og misfarging før administrering.

Hetteglassene er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. april 2004  
Dato for siste fornyelse: 27. mars 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaveren av denne markedsføringstillatelsen må informere EU-kommisjonen om markedsføringsplanene for legemidlet som er godkjent i henhold til dette vedtaket.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTRE EMBALLASJE (PAKNING MED 1 HETTEGLASS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LITAK 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
kladribin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml oppløsning inneholder 2 mg kladribin  
10 mg/5 ml

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natriumklorid, natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass inneholder 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til subkutan bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum. Spesielle forholdsregler for håndtering (se pakningsvedlegget).

Kun til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/04/275/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTRE EMBALLASJE (PAKNING MED 5 HETTEGLASS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LITAK 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
kladribin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml oppløsning inneholder 2 mg kladribin  
10 mg/5 ml

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natriumklorid, natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

5 hetteglass inneholder hver 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum. Spesielle forholdsregler for håndtering (se pakningsvedlegget)

Kun til engangsbruk

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/04/275/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

LITAK 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
kladribin  
Til subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

10 mg/5 ml

**6. ANNET**

Cytostatikum

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **LITAK 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning** kladribin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva LITAK er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker LITAK
3. Hvordan du bruker LITAK
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LITAK
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva LITAK er og hva det brukes mot**

LITAK inneholder virkestoffet kladribin. Kladribin er et cytotoxisk legemiddel (cellegift). Det påvirker veksten av hvite blodkretceller som spiller en rolle i hårcelleleukemi. LITAK brukes til å behandle denne sykdommen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker LITAK**

##### **Bruk ikke LITAK**

- dersom du er allergisk overfor kladribin eller noen av de andre innholdsstoffene i LITAK (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer.
- dersom du er under 18 år.
- hvis du har moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
- hvis du bruker andre legemidler som påvirker dannelsen av blodceller i beinmargen (myelosuppresjon).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker LITAK.

Når som helst under eller etter behandlingen må du informere **legen eller sykepleieren umiddelbart** hvis du:

opplever tåkesyn, mister synet eller ser dobbelt, får vanskeligheter med å snakke, opplever svakhet i en arm eller et bein, forandringer i måten du går på eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, redusert følelse eller tap av følelse, hukommelsestap eller forvirring. Dette kan være symptomer på en **alvorlig og potensielt dødelig hjernesykdom** kjent som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Hvis du hadde disse symptomene før behandling med kladribin, må du **fortelle legen** om eventuelle forandringer i symptomene.

Informér legen dersom du har eller har hatt:

- lever- eller nyreproblemer
- infeksjoner
  - dersom du har en infeksjon, skal denne behandles før du begynner å bruke LITAK.
  - dersom du merker tegn på infeksjoner (for eksempel influensalignende symptomer eller feber) under eller etter behandling med LITAK, må du øyeblikkelig melde fra til legen.
- feber

Før og under behandlingen med LITAK skal du ta regelmessige blodprøver for å kontrollere om det er trygt å fortsette behandlingen. Legen kan avgjøre at du skal få blodoverføring for å bedre ditt nivå av blodceller. Legen vil også sjekke om lever og nyrer fungerer som de skal.

Dersom du ønsker å bli far, må du si fra til legen din før behandlingen med LITAK startes. Du bør ikke gjøre en kvinne gravid under behandlingen og i inntil 6 måneder etter behandlingen med LITAK. Legen kan fortelle deg om muligheten for å lagre dypfryst sperm (kryokonservering).

### **Andre legemidler og LITAK**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du må særlig informere legen dersom du bruker legemidler som inneholder:

- kortikosteroider, som vanligvis brukes til å behandle betennelser
- antivirale legemidler, som brukes til å behandle virusinfeksjoner

Du må ikke ta LITAK sammen med andre legemidler som påvirker dannelsen av blodceller i beinmargen (myelosuppresjon).

### **Graviditet og amming**

Du må ikke bruke LITAK hvis du er gravid. Du må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter din siste LITAK-dose. Hvis du likevel skulle bli gravid under behandlingen, må du umiddelbart si fra til legen din.

Du må ikke amme mens du behandles med LITAK og i minst 6 måneder etter din siste LITAK-dose.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

LITAK har en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever døsighet, som kan skje på grunn av et lavt antall røde blodceller som følge av behandlingen med LITAK, eller svimmelhet, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker LITAK**

Bruk alltid LITAK nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Legen din vil beregne dosen ut ifra din kroppsvekt og gi deg en detaljert forklaring av behandlingsplanen. Anbefalt daglig dose er 0,14 mg per kg kroppsvekt i 5 dager i strekk (enkelt behandlingsforløp).

LITAK må injiseres under huden din (subkutan injeksjon), på omtrent samme tid hver dag. Dersom du selv foretar injeksjonene med LITAK, må du først få en tilstrekkelig opplæring av legen eller sykepleieren. Du finner en detaljert veiledning om injeksjonen bakerst i dette pakningsvedlegget.

Du kan også i tillegg få et annet legemiddel som inneholder virkestoffet allopurinol, for å redusere forekomsten av overflødig urinsyre.

### **Dersom du tar for mye av LITAK**

Dersom du injiserer en ukorrekt dose, må du straks informere legen om det.

### **Dersom du har glemt å ta LITAK**

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer å injisere en dose, må du straks informere legen om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan LITAK forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér umiddelbart legen dersom du får en eller flere av følgende bivirkninger under eller etter behandlingen med LITAK:

- alle tegn på infeksjoner (for eksempel influensalignende symptomer)
- feber

Det kan ikke utelukkes at kreftsykdommen kommer tilbake. Det betyr at risikoen for at du senere vil utvikle en kreftsykdom, er litt høyere enn det som er tilfelle for friske personer. Denne lett forhøyede risikoen kan skyldes hårcelleleukemi eller behandlinger som brukes for å behandle sykdommen, inkludert LITAK.

De følgende bivirkningene kan oppstå:

### **Svært vanlige bivirkninger (kan berøre flere enn 1 av 10 brukere)**

- Infeksjoner
- Feber
- Lavt antall av visse hvite blodceller (nøytrofiler og lymfocytter) og blodplater i blodprøver.
- Lavt antall røde blodceller, som kan føre til anemi, med symptomer som for eksempel tretthet og døsighet.
- Nedsatt immunsystem
- Hodepine, svimmelhet
- Unormale pustelyder, unormale lyder i brystet, hoste
- Kvalme, oppkast, forstoppelse og diaré
- Hudutslett, hevelse, rødhet og sårhet rundt injeksjonsstedet, svetting. Hudreaksjonene er som regel milde til moderate, og gir seg vanligvis i løpet av noen få dager.
- Tretthet, frysninger, dårlig appetitt
- Utmattelse (fatigue)

### **Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 brukere)**

- Tilbakevendende kreftsykdom
- Lavt antall blodplater, hvilket kan føre til uvanlige blødninger (for eksempel neseblod eller blødninger i huden)
- Søvnløshet, angst
- Økt hjerterefrekvens, unormal hjertelyd, lavt blodtrykk, redusert blodtilførsel til hjertemuskelen
- Kortpustethet, hevelse i lungevev på grunn av infeksjon, betennelser i munn og tunge
- Magesmerter og tilstedeværelse av for stor mengde gass i mage eller tarmer, som regel lett økning av laboratorieverdiene for leveren (bilirubin, transaminaser), som vender tilbake til normale verdier så snart behandlingen er over
- Kløe, kløende hudutslett (urtikaria), rødhet i huden og hudsmerter
- Hevelse av vev (ødem), uvel følelse, smerter (muskelsmerter, leddsmerter og bensmerter)

**Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 brukere)**

- Anemi forårsaket av at røde blodceller er ødelagt
- Søvnighet, nummenhetsfølelse og prikkende følelse i huden, svakhet, inaktivitet, forstyrrelse av perifere nerver, forvirring, nedsatt evne til å koordinere bevegelser
- Øyebetennelse
- Sår hals
- Venebetennelse
- Alvorlig vekttap

**Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 brukere)**

- Nedsatt leverfunksjon
- Redusert nyrefunksjon
- Komplikasjoner forårsaket av kreftbehandlingen på grunn av at kreftceller nedbrytes
- Avvisende respons på blodoverføringer
- Økt antall av visse hvite blodceller (eosinofiler)
- Slag
- Taleforstyrrelser og vansker med å svelge
- Hjertesvikt
- Unormal hjerterytme
- Hjertet ikke i stand til å opprettholde tilstrekkelig blodsirkulasjon
- Tarmobstruksjon
- Alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom)

**Svært sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 000 brukere)**

- Depresjon, epileptisk anfall
- Hevelse av øyelokk
- Blodpropp i lungene
- Betennelse i galleblæren
- Redusert organfunksjon på grunn av store mengder av en spesiell substans som produseres av kroppen (et glykoprotein).

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer LITAK**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Bruk ikke LITAK etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart, med mindre åpningen utelukker risiko for mikrobiologisk forurensing. Dersom det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for oppbevaringstider i bruksferdig tilstand og for tilstanden.

Bruk ikke LITAK dersom du oppdager at hetteglasset er skadet, eller at oppløsningen ikke er klar eller inneholder partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av LITAK**

- Virkestoff er kladribin. Hver ml oppløsning inneholder 2 mg kladribin. Hvert hetteglass inneholder 10 mg kladribin i 5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan LITAK ser ut og innholdet i pakningen**

LITAK er tilgjengelig i hetteglass som inneholder 5 ml klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning. Pakningsstørrelse på 1 eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEILEDNING OM INJEKSJON**

Dette avsnittet inneholder opplysninger om hvordan du gir deg selv en injeksjon med LITAK. Det er viktig at du ikke prøver å gi deg selv en injeksjon med mindre du har fått opplæring i dette av din lege eller sykepleier. Legen vil fortelle deg hvor mye LITAK du trenger, og hvor ofte og når du skal foreta injeksjonen. LITAK skal injiseres i vevet like under huden (subkutan injeksjon). Be legen eller sykepleieren om råd dersom du har spørsmål vedrørende hvordan du setter injeksjonen.

LITAK er et cytotoxisk legemiddel (cellegift) og skal derfor håndteres med forsiktighet. Når pasienten ikke selv foretar injeksjonen av LITAK, anbefales det å bruke engangshansker og verneutstyr under håndtering og bruk av LITAK. Dersom LITAK kommer i berøring med hud eller øyne, må den berørte overflaten umiddelbart skylles med en rikelig mengde vann. Gravide kvinner må unngå kontakt med LITAK.

### ***Hva trenger jeg til injeksjonen?***

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- ett hetteglass med LITAK (eller to hetteglass, dersom du må injisere mer enn 5 ml).  
Bruk ikke hetteglass som er skadet, eller hvis løsningen ikke er klar eller inneholder partikler.
- én steril sprøyte (f. eks. en 10 ml LUER-sprøyte)
- én steril nål (f. eks. 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾ ")
- alkoholserviett
- en punkteringssikker beholder, for trygg kassering av den brukte sprøyten.

### ***Hva må jeg gjøre før jeg setter en subkutan injeksjon med LITAK på meg selv?***

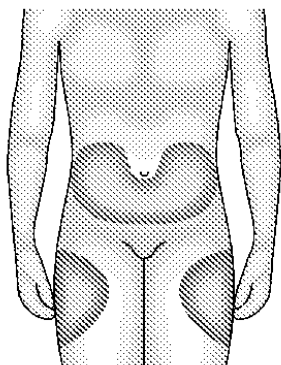
1. Før injeksjonen skal LITAK varmes opp til romtemperatur.
2. Vask hendene omhyggelig.
3. Finn et komfortabelt, godt opplyst sted og legg alt du trenger innen rekkevidde.

### ***Hvordan forbereder jeg injeksjonen?***

Før du injiserer LITAK, må du gjøre følgende:

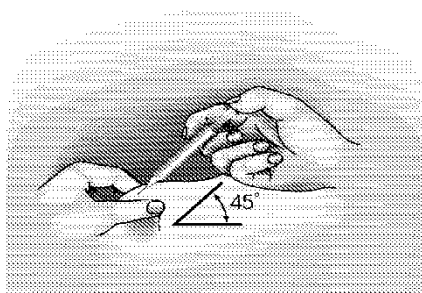
1. Ta av det røde beskyttelseslokket på LITAK-hetteglasset. Ta ikke ut gummiproppen av hetteglasset. Tørk av gummiproppen med en alkoholserviett. Ta sprøyten ut av pakningen uten å berøre spissen på den. Ta nålen ut av pakningen og sett den godt fast på sprøytespissen. Fjern nålebeskyttelsen uten å berøre nålen.
2. Trykk nålen gjennom gummiproppen i hetteglasset og snu hetteglasset og sprøyten opp ned. på at nålespissen er inne i løsningen.
3. Trekk den riktige mengden LITAK inn i sprøyten ved å trekke stempelet bakover (legen vil fortelle deg hvor mange ml LITAK du skal injisere).
4. Trekk nålen ut av hetteglasset.
5. Forsikre deg om at det ikke er luft tilbake i sprøyten: Pek oppover med nålen og trykk luften ut.
6. Sjekk at du har riktig volum.
7. Injiser øyeblikkelig.

### ***Hvor skal jeg sette sprøyten?***



De mest egnede stedene for injisering på deg selv er vist her: Øverst på lårene og i magen, unntatt området rundt navlen. Hvis det er en annen som setter sprøyten på deg, kan de også bruke de ytre områdene av overarmene eller seteballene.

### **Hvordan setter jeg sprøyten?**



1. Desinfiser huden med en alkoholserviett, vent til den har tørket og knip huden mellom tommel og pekefinger uten å trykke hardt.
2. Trykk nålen helt inn i huden i ca. 45° vinkel, som vist på bildet.
3. Trekk lett i stempelet for å sjekke at du ikke har punktert noen blodåre. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk nålen ut og stikk den inn igjen et annet sted.
4. Sprøyt væsken langsomt og jevnt inn i cirka 1 minutt, mens du hele tiden kniper huden.
5. Etter at væsken er injisert, fjerner du nålen.
6. Legg den brukte sprøyten i den punkteringssikre beholderen. Bruk en ny sprøyte og injeksjonsnål for hver injeksjon. Hetteglassene skal kun brukes én gang. Det som eventuelt er igjen av innholdet etter bruk, skal returneres til legen eller apoteket for riktig kassering.

### **Kassering av brukte sprøyter**

Legg brukte sprøyter i en punkteringssikker beholder og oppbevar beholderen utilgjengelig for barn.

Kasser den punkteringssikre beholderen i henhold til anvisningene fra lege, sykepleier eller apotek.

Legg ikke brukte sprøyter i det vanlige husholdningsavfallet.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSENE**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for kladribin (bortsett fra produkter med indikasjon for multippel sklerose) har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen om utskillelse av kladribin i morsmelk hos mennesker, anser PRAC at utskillelse av kladribin i morsmelk hos mennesker i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder kladribin (bortsett fra produkter med indikasjon for multippel sklerose) bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kladribin (bortsett fra produkter med indikasjon for multippel sklerose) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kladribin (bortsett fra produkter med indikasjon for multippel sklerose) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsene.