

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

LITAK 2 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 2 mg de cladribina (2-CdA). Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de cladribina em 5 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LITAK é indicado para o tratamento de leucemia de células pilosas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LITAK deverá ser iniciado por um médico qualificado, com experiência em quimioterapia oncológica.

Posologia

A posologia recomendada para a leucemia de células pilosas é um ciclo único de LITAK administrado por injeção de um bólus subcutâneo, numa dose diária de 0,14 mg/kg de peso corporal, durante 5 dias consecutivos.

Não se recomendam desvios da posologia acima indicada.

Idosos

A experiência com doentes com mais de 65 anos é limitada. Os doentes idosos devem ser avaliados individualmente com uma monitorização rigorosa das contagens das células sanguíneas e da função renal e hepática. O risco inerente deverá ser avaliado caso a caso (ver secção 4.4).

Disfunção renal e hepática

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de LITAK em doentes com disfunção renal ou hepática. LITAK é contraindicado em doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina ≤ 50 ml/min) ou com disfunção hepática moderada a grave (escala de Child-Pugh ≥ 6) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

LITAK é contraindicado em doentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.3).

Modo de administração

LITAK é apresentado sob a forma de uma solução injetável pronta a utilizar. A dose recomendada é extraída diretamente com uma seringa e injetada sob a forma de uma injeção por bólus subcutâneo sem diluição. LITAK deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração. LITAK deve atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Autoadministração pelo doente

LITAK pode ser autoadministrado pelo doente. Os doentes devem ser devidamente instruídos e formados. As instruções detalhadas estão incluídas no Folheto Informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e aleitamento.

Doentes com idade inferior a 18 anos.

Disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina ≤ 50 ml/min) ou com disfunção hepática moderada a grave (escala de Child-Pugh ≥ 6) (ver também secção 4.4).

Utilização concomitante de outros medicamentos mielossupressores.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Enquanto substância antineoplásica e imunossupressora, a cladribina pode induzir reações adversas tóxicas consideráveis, tais como a mielossupressão e a imunossupressão, linfocitopenia de longa duração e infeções oportunistas. Os doentes em tratamento com cladribina devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de toxicidade hematológica e não hematológica.

Recomenda-se precaução especial e avaliação cuidadosa dos riscos/benefícios, caso a administração de cladribina seja considerada em doentes com risco elevado de infeção, disfunção ou infiltração medular óssea manifesta, tratamentos mielossupressores anteriores, bem como em doentes com insuficiência renal e hepática suspeita ou manifesta. Os doentes com infeção ativa devem ser tratados da patologia preexistente antes de iniciarem a terapêutica com cladribina. Embora numa forma geral, a profilaxia anti-infecciosa seja desaconselhada, ela poderá ser benéfica, antes do tratamento com cladribina, nos doentes com compromisso imunológico ou em doentes com agranulocitose preexistente.

Caso ocorra toxicidade grave, o médico deverá considerar o atraso ou a descontinuação da terapêutica com o medicamento, até que as complicações graves regredam. No caso de infeções, deve ser iniciado tratamento antibiótico adequado.

Recomenda-se que os doentes tratados com cladribina recebam produtos/componentes de células hemáticas irradiadas, a fim de prevenir doença de enxerto contra hospedeiro relacionada com transfusões (Ta-GVHD).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Casos de LMP, incluindo casos fatais, foram notificados com cladribina. A LMP foi notificada entre 6 meses e vários anos após o tratamento com cladribina. Em vários destes casos, foi notificada uma associação com linfopenia prolongada. Os médicos devem considerar a possibilidade de LMP aquando do diagnóstico diferencial em doentes que apresentem novos sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais ou o agravamento dos mesmos.

A avaliação sugerida para despistagem de LMP inclui uma consulta de neurologia, ressonância magnética do cérebro e análise do líquido cefalorraquidiano para deteção de ADN do vírus JC (VJC) através de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou biópsia cerebral com pesquisa de VJC. Um resultado de PCR negativo para a presença de VJC não exclui a possibilidade de LMP. Poderá ser necessário o acompanhamento e a avaliação adicional, caso não seja possível estabelecer um diagnóstico alternativo. Doentes com suspeita de LMP não devem receber mais tratamentos com cladribina.

Neoplasias malignas secundárias

À semelhança de outros análogos de nucleósidos, o tratamento com cladribina encontra-se associado à mielossupressão e à imunossupressão profunda e prolongada. O tratamento com estas substâncias ativas encontra-se associado à ocorrência de neoplasias malignas secundárias. Podem ocorrer malignidades secundárias em doentes com leucemia de células pilosas. A sua frequência tem um amplo espectro de variação entre 2% e 21%. O risco máximo situa-se nos 2 anos após o diagnóstico, com um risco médio entre os 40 e os 66 meses. As frequências cumulativas de neoplasia maligna secundária são de 5%, 10-12% e 13-14% passados, respetivamente, 5, 10 e 15 anos sobre o diagnóstico de leucemia de células pilosas. Após o tratamento com cladribina, a incidência de neoplasias malignas secundárias situa-se entre 0% e 9,5% após um período médio de observação de 2,8 a 8,5 anos. A frequência de neoplasia maligna secundária a seguir ao tratamento com LITAK foi de 3,4% nos 232 doentes portadores de leucemia de células pilosas, que foram tratados durante um período de 10 anos. A maior incidência de neoplasia maligna secundária com LITAK foi de 6,5% após um tempo médio de seguimento de 8,4 anos. Os doentes tratados com cladribina devem, por isso, ser regularmente monitorizados.

Toxicidade hematológica

Durante o primeiro mês a seguir ao tratamento, a mielossupressão é mais acentuada e pode ser necessária uma transfusão de eritrócitos ou de trombócitos. Os doentes com sintomas de depressão medular óssea devem ser tratados com especial cuidado, visto que deve ser antecipado um agravamento da supressão da função da medula óssea. Devem avaliar-se cuidadosamente os riscos e benefícios terapêuticos em doentes com infeções agudas ou suspeitas. Em doentes com uma infiltração medular óssea relacionada com uma patologia ou com tratamento mielossupressor anterior, o risco de mielotoxicidade grave e de imunossupressão de longa duração é aumentado. Nesses casos, é necessária a redução de dose e a monitorização regular do doente. A pancitopenia é normalmente reversível e a intensidade da aplasia medular óssea depende da dose. Deverá esperar-se uma incidência maior de infeções oportunistas durante o tratamento e 6 meses após a terapêutica com cladribina. A monitorização cuidadosa e regular da contagem das células do sangue periférico é essencial durante o tratamento e nos 2 a 4 meses subsequentes à terapêutica com cladribina, para detetar potenciais reacções adversas e complicações consequentes (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infeções, hemólises ou hemorragias), e para controlar a recuperação hematológica. Frequentemente ocorre febre de origem desconhecida em doentes tratados para a leucemia de células pilosas, que se manifesta sobretudo durante as primeiras 4 semanas da terapêutica. A origem de estados febris deve ser investigada por testes laboratoriais e radiológicos adequados. Menos de um terço dos estados febris estão associados a uma infeção documentada. No caso de febre relacionada com infeções ou agranulocitoses, é indicado o tratamento antibiótico.

Disfunção renal e hepática

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de LITAK em doentes com disfunção renal ou hepática. A experiência clínica é muito limitada e não foi completamente estabelecida a segurança de LITAK neste grupo de doentes (ver secções 4.3 e 5.2).

É necessária precaução especial no tratamento de doentes com disfunção renal ou hepática conhecida ou suspeita. Para todos os doentes tratados com LITAK, recomendam-se avaliações periódicas da função renal e hepática, conforme clinicamente indicado.

Idosos

Os doentes idosos devem ser avaliados individualmente com uma monitorização rigorosa das contagens das células sanguíneas e da função renal e hepática. O risco inerente deverá ser avaliado caso a caso (ver secção 4.2).

Prevenção da síndrome de lise tumoral

Em doentes com uma carga tumoral muito elevada, a terapêutica profilática com alopurinol para controlar os níveis séricos do ácido úrico, juntamente com hidratação adequada ou aumento de hidratação, deverão ser iniciados 24 horas antes do início da quimioterapia. Recomenda-se a administração oral de uma dose diária de 100 mg de alopurinol por um período de 2 semanas. No caso de subida dos níveis séricos do ácido úrico, a dose de alopurinol pode ser aumentada para 300 mg/dia.

Fertilidade

Os homens tratados com cladribina devem ser aconselhados a não procriar nos 6 meses após o tratamento e devem ser advertidos de que devem aconselhar-se sobre crioconservação de esperma antes do tratamento, pela possibilidade de infertilidade devido ao tratamento com cladribina (ver secções 4.6 e 5.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido ao possível aumento da toxicidade hematológica e da supressão medular óssea, a cladribina não deve ser usada concomitantemente com outros medicamentos mielossupressores. Não se observou nenhuma influência da cladribina sobre a atividade de outros antineoplásicos nem *in vitro* (por ex., doxorubicina, vincristina, citarabina, ciclofosfamida) nem *in vivo*. Contudo, um estudo *in vitro* revelou resistência cruzada entre a cladribina e a mostarda nitrogenada (clormetina); para a citarabina um autor descreveu uma reação cruzada *in vivo* sem perda de atividade.

Devido à semelhança do metabolismo intracelular, pode ocorrer resistência cruzada com outros análogos de nucleósidos, tais como a fludarabina ou a 2'-desoxicoformicina. Por este motivo, não se recomenda a administração simultânea de análogos de nucleósidos com cladribina.

Foi demonstrado que os corticosteroides aumentam o risco de infeções graves quando usados em conjunto com cladribina, pelo que não devem ser administrados concomitantemente com cladribina.

Por serem esperadas interações com medicamentos sujeitos a fosforilização intracelular, tais como os agentes antivirais, ou com os inibidores da absorção da adenosina, não se recomenda o seu uso concomitante com cladribina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A cladribina causa anomalias congénitas graves quando administrada durante a gravidez. Estudos em animais e estudos *in vitro* com linhagens de células humanas demonstraram a teratogénese e mutagenicidade da cladribina. A cladribina está contraindicada durante a gravidez.

As mulheres com potencial reprodutivo devem usar contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e durante 6 meses após a última dose de cladribina. No caso de ocorrer uma gravidez durante a terapêutica com cladribina, a mulher deve ser informada sobre os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Dados limitados de relatos de caso demonstraram que a cladribina é excreta no leite humano. A quantidade ainda não foi bem estabelecida. Devido ao risco de reações adversas graves em lactantes, o aleitamento é contraindicado durante o tratamento com cladribina e durante 6 meses após a última dose de cladribina.

Fertilidade

Os efeitos da cladribina sobre a fertilidade não foram estudados em animais. Contudo, um estudo sobre toxicidade realizado em macacos *Cynomolgus* demonstrou que a cladribina suprime a maturação de células de geração rápida, incluindo as células testiculares. O efeito na fertilidade humana não é conhecido. É de esperar que agentes antineoplásicos que interferem com o ADN, ARN e a síntese de proteínas, como é o caso da cladribina, tenham efeitos adversos na gametogénese humana (ver secção 4.4)

Os homens tratados com cladribina devem ser aconselhados a não procriar nos 6 meses após o tratamento e devem ser advertidos de que devem aconselhar-se sobre crioconservação de esperma antes do tratamento, pela possibilidade de infertilidade devido ao tratamento com cladribina (ver secções 4.4)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de LITAK sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. No caso de ocorrência de certas reações adversas com impacto potencial no desempenho (ex., tonturas, reação muito frequente, e sonolência que pode ocorrer devido a anemia que é muito frequente), os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Durante os ensaios clínicos com cladribina em 279 doentes tratados a várias indicações e em 62 doentes com leucemia de células pilosas (HCL) foram observadas as seguintes reações adversas muito frequentes: mielossupressão, especialmente a neutropenia grave (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), trombocitopenia grave (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) e anemia grave (12% (21/150), HCL 54% (34/62)), bem como imunossupressão/linfopenia grave (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infeções (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) e febre (até 64%).

Em 10-40% dos doentes com leucemia de células pilosas ocorreu febre de cultura negativa após o tratamento com cladribina, tendo sido observada febre apenas raramente em doentes com outras alterações neoplásicas. Os exantemas cutâneos (2-31%) foram maioritariamente descritos em doentes tratados com outros medicamentos administrados concomitantemente conhecidos por provocarem exantema cutâneo (antibióticos e/ou alopurinol). Durante o tratamento com cladribina foram observadas reações adversas gastrointestinais como náuseas (5-28%), vômitos (1-13%) e diarreia (3-12%), bem como fadiga (2-48%), cefaleias (1-23%) e falta de apetite (1-22%). É pouco provável que cladribina cause alopecia; foi observada alopecia ligeira e transitória, por poucos dias, em 4/523 doentes durante o tratamento com LITAK, sem que tal pudesse ser claramente associado à cladribina.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que foram notificadas, estão enumeradas na tabela abaixo por categorias de frequência e classes de sistemas de órgãos. A frequência foi estabelecida do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). No que se refere à gravidade, é favor consultar o texto por baixo da tabela.

Infeções e infestações	Muito frequente: infecções * (por ex., pneumonia *, septicemia *)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	Frequentes: neoplasias malignas secundárias * Raros: síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes: pancitopenia/mielossupressão *, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia Pouco frequentes: anemia hemolítica* Raros: hipereosinofilia Muito raros: amiloidose
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes: imunossupressão * Raros: doença do enxerto contra hospedeiro *
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes: diminuição do apetite Pouco frequentes: caquexia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes: cefaleia, tonturas Frequentes: insônia, ansiedade Pouco frequentes: sonolência, parestesias, letargia, polineuropatia, confusão, ataxia Raros: apoplexia, perturbações neurológicas da fala e deglutição Muito raros: depressão, crise epilética
Afeções oculares	Pouco frequentes: conjuntivite Muito raros: blefarite
Cardiopatias	Frequentes: taquicardia, sopro cardíaco, hipotensão, epistaxe, isquemia miocárdica * Raros: insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, descompensação cardíaca
Vasculopatias	Muito frequentes: púrpura Frequentes: petéquias, hemorragias * Pouco frequentes: flebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes: ruídos respiratórios anormais, ruídos torácicos anormais, tosse Frequentes: falta de ar, infiltrados intersticiais pulmonares principalmente de etiologia infecciosa, mucosite Pouco frequentes: faringite Muito raros: embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes: náuseas, vômitos, obstipação, diarreia Frequentes: dor gastrointestinal, flatulência Raros: íleo
Afeções hepatobiliares	Frequentes: aumentos reversíveis, na sua maioria ligeiros, da bilirrubina e das transaminases Raros: insuficiência hepática Muito raros: colecistite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes: exantemas cutâneos, exantema localizado, diaforese. Frequentes: prurido, dor na pele, eritema, urticária Raros: síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de Lyell
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: mialgia, artralgia, artrite, dor nos ossos
Doenças renais e urinárias	Raros: insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes: reações no local da injeção, febre, fadiga, arrepios, astenia Frequente: edema, mal-estar, dor

* ver secção descritiva abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações adversas não hematológicas

As reações adversas não hematológicas são, geralmente, de gravidade ligeira a moderada. O tratamento das náuseas com antieméticos não é normalmente necessário. As reações adversas relacionadas com os tecidos cutâneos e subcutâneos são geralmente ligeiras a moderadas e transitórias, regredindo, em regra, dentro de um intervalo de ciclo de 30 dias.

Contagens sanguíneas

Visto que os doentes com uma leucemia de células pilosas ativa apresentam contagens sanguíneas baixas, especialmente contagens de granulócitos neutrófilos baixas, são observadas neutropenias graves transitórias ($< 1,0 \times 10^9/l$) em mais de 90% dos casos. O uso de fatores de crescimento hematopoiéticos não aumenta a recuperação das contagens de neutrófilos nem diminui a incidência da febre. Deverão ser esperadas trombocitopenias graves ($< 50 \times 10^9/l$) em cerca de 20% a 30% de todos os doentes. Espera-se linfocitopenia com duração de vários meses e imunossupressão com um risco acrescido de infeções. A recuperação de linfócitos T citotóxicos e células NK ocorre no período de 3 a 12 meses. Uma recuperação completa de células adjuvantes de T e de linfócitos B é retardada até 2 anos. A cladribina induz uma redução grave e prolongada de linfócitos T CD4+ e CD8+. Presentemente, não existe experiência sobre consequências a longo prazo desta imunossupressão.

Infeções

Existem notificações ocasionais de linfocitopenias graves prolongadas, mas que não foram associadas a complicações infecciosas tardias. As complicações graves muito frequentes, em alguns casos com evolução fatal, são as infeções oportunistas (por ex., *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, Listéria, Candida, vírus de herpes, Citomegalovírus e micobactérias atípicas). Quarenta por cento dos doentes tratados com uma dose de 0,7 mg/kg de peso corporal de LITAK por ciclo sofreram de infeções. Estas foram, em média, mais graves do que as infeções observadas em 27% dos doentes que receberam uma dose reduzida de 0,5 mg/kg de peso corporal por ciclo. Em 43% dos doentes com leucemia de células pilosas foram observadas complicações infecciosas num regime posológico normalizado. Um terço destas infeções foi considerado grave (por ex., septicemia, pneumonia). Foram notificados pelo menos 10 casos de anemia hemolítica autoimune aguda. Todos os doentes foram tratados com êxito com corticosteroides.

Reações adversas graves raras

Foram raramente observadas reações adversas como íleo, insuficiência hepática grave, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, fibrilhação atrial, descompensação cardíaca, apoplexia, perturbações neurológicas da fala e da deglutição, síndrome de lise tumoral com insuficiência renal aguda, doença de enxerto contra hospedeiro relacionada com transfusões, síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (com exantema cutâneo eritematoso, prurido e edema facial).

Evolução fatal

A maioria das mortes relacionadas com o medicamento deveu-se a complicações infecciosas. Outros casos raros com consequências fatais notificados em associação com a quimioterapia com LITAK foram malignidades secundárias, enfartes cardiovasculares e cerebrovasculares, doença de enxerto contra hospedeiro causada por múltiplas transfusões de sangue não irradiado, bem como síndrome de lise tumoral com hiperuricemia, acidose metabólica e insuficiência renal aguda.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem observados com frequência são náuseas, vômitos, diarreia, depressão medular óssea grave (incluindo anemia, trombocitopenia, leucopenia e agranulocitose), insuficiência renal aguda, bem como toxicidade neurológica irreversível (paraparesia/quadriparesia), síndrome de Guillain-Barré e síndrome de Brown-Séquard. Foram observadas neurotoxicidade e nefrotoxicidade aguda e irreversível em doentes individuais tratados com uma dose 4 vezes superior ao regime recomendado para a leucemia de células pilosas.

Não existe um antídoto específico. O tratamento adequado para a sobredosagem de cladribina é a descontinuação imediata da terapêutica, a monitorização cuidadosa e a iniciação de medidas de suporte adequadas (transfusões de sangue, diálise, hemofiltragem, terapêutica anti-infecciosa, etc.). Os doentes que tenham recebido uma sobredosagem de cladribina devem ser monitorizados do ponto de vista hematológico durante, pelo menos, 4 semanas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Análogos da purina, código ATC: L01BB04

A cladribina é um análogo nucleósido da purina que atua como antimetabolito. Apenas a substituição do átomo de hidrogénio por um átomo de cloro na posição 2 distingue a cladribina do seu duplicado natural, 2'-desoxiadenosina, o que confere à molécula resistência à desaminação pela desaminase da adenosina.

Mecanismo de ação

A cladribina é um pró-fármaco que é rapidamente captado pelas células após administração parentérica e é fosforilada por via intracelular no nucleótido ativo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) pela desoxicitidina cinase (dCK). Uma acumulação de CdATP ativo observa-se predominantemente em células com uma elevada atividade de dCK e baixa atividade de desoxinucleotidase, particularmente em linfócitos e em outras células hematopoiéticas. A citotoxicidade da cladribina depende da dose. Os tecidos não hematológicos parecem não ser afetados, o que explica a baixa incidência da toxicidade não hematopoiética da cladribina.

Ao contrário de outros análogos de nucleósidos, a cladribina é tóxica tanto em células de proliferação rápida como em células inativas. Não foi observado qualquer efeito citotóxico da cladribina em linhagens de células de tumores sólidos. O mecanismo de ação da cladribina é atribuído à incorporação de CdATP em cadeias de ADN: a síntese de ADN novo em células em divisão é bloqueada e o mecanismo de reparação do ADN é inibido, resultando na acumulação de quebras da cadeia de ADN e numa diminuição da concentração de NAD (nicotinamida-adenina-dinucleótido) e de ATP, mesmo em células inativas. Além disso, o CdATP inibe a reductase ribonucleótida, a enzima responsável pela conversão de ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos. A morte celular ocorre devido à depleção de energia e à apoptose.

Eficácia clínica

No ensaio clínico com LITAK por via subcutânea, foram tratados 63 doentes com leucemia de células pilosas (33 doentes recentemente diagnosticados e 30 doentes com doença recidivada ou progressiva). A taxa de resposta global foi de 97% com remissão prolongada, permanecendo 73% dos doentes em remissão completa após quatro anos de período de seguimento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A cladribina apresenta biodisponibilidade total após administração parentérica; a área média sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (AUC) é comparável após perfusão intravenosa contínua ou intermitente de 2 horas e após injeção subcutânea.

Distribuição

Após injeção subcutânea de um bólus de uma dose de 0,14 mg/kg de cladribina, é atingida uma C_{max} de 91 ng/ml, em média, logo após 20 minutos. Num outro estudo em que se utilizou a dose de 0,10 mg/kg de peso corporal por dia, a concentração plasmática máxima C_{max} após perfusão intravenosa contínua foi de 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 horas) comparativamente a 51 ng/ml após a injeção do bólus subcutâneo (t_{max} : 25 minutos).

A concentração intracelular de cladribina excede a concentração da substância no plasma 128 a 375 vezes.

O volume médio de distribuição de cladribina é de 9,2 l/kg. A ligação de cladribina às proteínas é, em média, de 25%, observando-se, no entanto, uma larga variação interindividual (5–50%).

Biotransformação

O pró-fármaco cladribina é metabolizado a nível intracelular, predominantemente pela desoxicitidina cinase em 2-clorodesoxiadenosina-5'-monofosfato, que é depois fosforilado em difosfato pela nucleósido monofosfato cinase e no metabolito ativo 2-clorodesoxiadenosina-5'-trifosfato (CdATP) pela nucleósido difosfato cinase.

Eliminação

Estudos farmacocinéticos em humanos revelaram que a curva de concentrações da cladribina no plasma ajusta-se a um modelo de 2 ou 3 compartimentos com semividas α e β de, em média, 35 minutos e 6,7 horas, respetivamente. O declive biexponencial da concentração sérica da cladribina após injeção subcutânea do bólus é comparável aos parâmetros de eliminação após perfusão intravenosa de 2 horas, com uma semivida inicial e terminal de aproximadamente 2 e 11 horas, respetivamente. O tempo de retenção intracelular de nucleotídeos de cladribina *in vivo* é claramente prolongado se comparado com o tempo de retenção no plasma. Em células leucémicas foram medidas semividas $t_{1/2}$ de inicialmente 15 horas e subsequentemente de mais de 30 horas.

A cladribina é eliminada principalmente pelos rins. A excreção renal de cladribina não metabolizada ocorre no espaço de 24 horas e é de 15% e 18% da dose após 2 horas de administração intravenosa e após administração subcutânea, respetivamente. Desconhece-se o que acontece ao restante. A clearance média de plasma é de 794 ml/min após perfusão intravenosa e de 814 ml/min após injeção subcutânea do bólus, numa dose de 0,10 mg/kg de peso corporal/dia.

Populações especiais

Disfunção renal e hepática

Não existem estudos disponíveis usando cladribina em doentes com disfunção renal ou hepática (ver também secção 4.2 e secção 4.4). A experiência clínica é muito limitada e não foi completamente estabelecida a segurança de LITAK neste grupo de doentes. LITAK é contraindicado em doentes com disfunção renal moderada a grave ou com disfunção hepática moderada a grave (ver secção 4.3).

Utilização pediátrica

Não foi investigado o uso de LITAK em crianças.

Idosos

A experiência com doentes com mais de 65 anos é limitada. Os doentes idosos devem ser avaliados individualmente com uma monitorização rigorosa das contagens das células sanguíneas e da função renal e hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A cladribina é tóxica de forma moderada a aguda para os ratinhos, com uma DL_{50} de 150 mg/kg por administração intraperitoneal.

Em estudos de tratamento intravenoso contínuo, realizados durante 7 a 15 dias em macacos cynomolgus, os órgãos alvo foram: o sistema imunológico ($\geq 0,3$ mg/kg/dia), a medula óssea, a pele, as membranas mucosas, o sistema nervoso e os testículos ($\geq 0,6$ mg/kg/dia) e os rins (≥ 1 mg/kg/dia). À exceção dos casos fatais, a maioria ou a totalidade destes efeitos regrediu lentamente finda a exposição ao medicamento.

A cladribina é teratogénica para os ratinhos (em doses de 1,5–3,0 mg/kg/dia, administradas aos dias 6–15 de gestação). Os efeitos na ossificação esternal foram observados aos 1,5 e 3,0 mg/kg/dia. Aos 3,0 mg/kg/dia registou-se: um aumento da absorção, uma diminuição do tamanho da ninhada, uma redução dos pesos fetais, e um aumento de malformações fetais da cabeça, do tronco e dos apêndices. Nos coelhos a cladribina é teratogénica na dose de 3,0 mg/kg/dia (administrada nos dias 7–19 de gestação). Nesta dose observaram-se graves anomalias dos membros, bem como uma significativa redução do peso fetal médio. Verificou-se uma diminuição da ossificação com 1,0 mg/kg/dia.

Carcinogénese/mutagénese

Não foram realizados estudos prolongados em animais para avaliar o potencial carcinogénico de cladribina. Com base nos dados disponíveis, não pode ser feita a avaliação do risco carcinogénico da cladribina nos humanos.

A cladribina é um medicamento citotóxico, que possui um efeito mutagénico em culturas de células de mamíferos. A cladribina é incorporada nas cadeias de ADN e inibe a síntese e a reparação de ADN. A exposição à cladribina em concentrações de 5 nM a 20 μ M induz a fragmentação do ADN e a morte celular em várias células e linhagens celulares normais e leucémicas.

Fertilidade

Os efeitos da cladribina sobre a fertilidade não foram estudados em animais. Contudo, um estudo sobre toxicidade realizado em macacos *Cynomolgus* demonstrou que a cladribina suprime a maturação de células de geração rápida, incluindo células testiculares. O efeito na fertilidade humana não é conhecido. É de esperar que agentes antineoplásicos que interferem com o ADN, ARN e a síntese de proteínas, como é o caso da cladribina, tenham efeitos adversos na gametogénese humana (ver secções 4.4 e 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

LITAK não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Dum ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado, a menos que a abertura exclua o risco de contaminação microbiológica. Se o medicamento não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I contendo 10 ml, com cápsula de fecho de borracha (bromobutil) e cápsula de alumínio de destacar.

As embalagens contêm 1 ou 5 frascos para injetáveis, cada com 5 ml de solução. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Devem utilizar-se os procedimentos para o manuseamento e eliminação adequadas de medicamentos antineoplásicos. Os medicamentos citotóxicos devem ser manuseados com cuidado. Evite o contacto com mulheres grávidas.

Recomenda-se o uso de luvas descartáveis e vestuário protetor ao manusear e administrar LITAK. Se o LITAK entrar em contacto com a pele ou com as membranas mucosas, enxague de imediato a área com bastante água.

Antes da administração, os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas suspensas e à descoloração.

Os frascos para injetáveis foram concebidos para uso único. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/275/001

EU/1/04/275/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14/04/2004

Data da última renovação: 27/03/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve informar a Comissão Europeia sobre os planos de comercialização do medicamento autorizado pela presente decisão.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LITAK 2 mg/ml solução injetável
cladribina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 2 mg de cladribina.
10 mg/5 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido hidrocloreídrico (para ajuste do pH) e água para injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis contém 5 ml de solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico. Precauções especiais de manuseamento (consultar o folheto informativo)

Para administração única

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/275/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE 5 FRASCOS PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LITAK 2 mg/ml solução injetável
cladribina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 2 mg de cladribina.
10 mg/5 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido hidrocloreídrico (para ajuste do pH) e água injetável

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 frascos para injetáveis, cada contendo 5 ml de solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico. Precauções especiais de manuseamento (consultar o folheto informativo)

Para administração única

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/275/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DOS FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LITAK 2 mg/ml solução injetável
cladribina

Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/5 ml

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

LITAK 2 mg/ml solução injetável cladribina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é LITAK e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LITAK
3. Como utilizar LITAK
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LITAK
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LITAK e para que é utilizado

LITAK contém a substância ativa cladribina. A cladribina é um agente citostático. Afeta o crescimento de glóbulos brancos malignos (cancerosos) que desempenham um papel na leucemia de células pilosas. LITAK é utilizado para tratar esta doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar LITAK

Não utilize LITAK:

- se tem alergia à cladribina ou a qualquer outro componente de LITAK (indicados na secção 6),
- se está grávida ou a amamentar,
- se tem menos de 18 anos,
- se tem uma disfunção moderada ou grave dos rins ou do fígado,
- se está a utilizar outros medicamentos que afetam a produção de células sanguíneas na medula óssea (mielossupressão).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar LITAK.

Em qualquer momento, durante ou após o tratamento, **informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** caso:

ocorra visão turva, perda de visão ou visão dupla, sinta dificuldade em falar, fraqueza num braço ou perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, diminuição ou perda da sensibilidade, perda de memória ou confusão. Estes podem ser sintomas de uma **doença cerebral grave e potencialmente fatal** conhecida como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Se tinha estes sintomas antes do tratamento com cladribina, **informe o seu médico** de qualquer alteração nestes sintomas.

Tome especial cuidado com LITAK

Informe o seu médico se tem ou teve:

- problemas do fígado ou rins
- **infecções**
 - se tem uma infecção, esta será tratada antes de começar a utilizar LITAK.
 - se detetar quaisquer sinais de infecções (como sintomas de tipo gripal ou febre) durante ou após o tratamento com LITAK, informe o seu médico imediatamente.
- febre

Antes e durante o seu tratamento com LITAK será submetido regularmente a análises ao sangue para verificar se é seguro continuar o tratamento. O seu médico pode decidir que deverá receber transfusões de sangue para melhorar o nível das células sanguíneas. Além disso, serão verificadas as suas funções hepáticas e renais.

Os homens que pretendam procriar, deverão informar o médico do seu desejo antes de o tratamento com LITAK ser iniciado. Não deverá procriar durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento com LITAK. O seu médico poderá aconselhá-lo acerca da possibilidade de conservar esperma por congelamento (criopreservação).

Outros medicamentos e LITAK

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Informe especialmente o seu médico se estiver a utilizar qualquer medicamento que contenha:

- corticosteroides, geralmente utilizados para tratar a inflamação
- antivirais, utilizados para tratar infecções virais.

Não deve utilizar LITAK com outros medicamentos que afetam a produção de células sanguíneas na medula óssea (mielossupressão).

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar LITAK se estiver grávida. Deverá tomar as precauções contracetivas adequadas durante a terapêutica e, pelo menos, durante seis meses após a sua última dose de LITAK. Se engravidar durante o tratamento, deverá informar o seu médico imediatamente.

Não pode amamentar durante o tratamento com LITAK e, pelo menos, durante seis meses após a sua última dose de LITAK.

Condução de veículos e utilização de máquinas

LITAK exerce um efeito significativo sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que pode causar-lhe sonolência ou tonturas. Se sentir sonolência, que pode ocorrer devido ao número baixo de glóbulos vermelhos causado pelo tratamento com LITAK, ou tonturas, não deverá conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar LITAK

Utilize LITAK exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico calculará a sua dose de acordo com o seu peso e explicar-lhe-á o esquema de tratamento com todo o pormenor. A dose diária recomendada é de 0,14 mg por quilo de peso corporal, durante cinco dias consecutivos (um ciclo de tratamento).

LITAK tem de ser injetado sob a sua pele (injeção subcutânea), mais ou menos à mesma hora todos os dias.

Se injetar LITAK a si próprio, o seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão primeiro a formação adequada. No final deste folheto encontrará instruções pormenorizadas para a injeção.

Pode também ter de tomar outro medicamento que contém a substância ativa alopurinol para diminuir o excesso de ácido úrico.

Se utilizar mais LITAK do que deveria

No caso de injetar uma dose incorreta informe imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar LITAK

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar. No caso de se esquecer de injetar uma dose, informe imediatamente o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas durante ou após o tratamento com LITAK:

- qualquer sinal de infeção (tais como sintomas de tipo gripal)
- febre

Não se pode excluir a possibilidade de ocorrência repetida de doença maligna (cancerosa). Isto significa que o risco de desenvolver no futuro uma doença maligna é ligeiramente mais elevado do que nas pessoas saudáveis. Este risco ligeiramente maior pode ser causado pela leucemia de células pilosas ou pelas terapêuticas utilizadas para tratar a doença incluindo LITAK.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários muito frequentes (que podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infeções.
- Febre.
- Número baixo de certos glóbulos brancos (neutrófilos e linfócitos) e de plaquetas nas análises sanguíneas.
- Número baixo de glóbulos vermelhos, o que pode causar anemia com sintomas tais como cansaço e sonolência.
- Diminuição da função do sistema imunitário do seu organismo.
- Dores de cabeça, tonturas.
- Sons respiratórios anormais, sons torácicos anormais, tosse.
- Vontade de vomitar (náuseas), prisão de ventre e diarreia.
- Erupção na pele (exantema cutâneo), inchaço, vermelhidão assim como dor à volta do local de injeção, transpiração. As reações da pele são na sua maioria ligeiras a moderadas e resolvem-se geralmente em poucos dias.
- Cansaço, arrepios, diminuição do apetite.
- Fraqueza.

Efeitos secundários frequentes (que podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Ocorrência repetida de doença maligna (cancerosa).
- Número baixo de plaquetas que pode causar hemorragias anormais (por exemplo, hemorragias do nariz ou pele).
- Insônia, ansiedade.
- Aumento da frequência cardíaca, sons cardíacos anormais, tensão arterial baixa, diminuição da irrigação sanguínea do músculo cardíaco.
- Falta de ar, inchaço a nível do tecido pulmonar devido a infeção, inflamação da boca e língua.
- Dor abdominal e presença de uma quantidade excessiva de gases no estômago ou intestinos, sobretudo aumentos ligeiros dos valores laboratoriais das provas hepáticas (bilirrubina, transaminases) que normalizam assim que o tratamento tiver terminado.
- Comichão, erupção da pele com comichão (urticária), vermelhidão da pele e dor na pele.
- Inchaço dos tecidos (edema), sensação de mal-estar, dor (dores musculares, articulares e ósseas).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Anemia causada pela destruição de glóbulos vermelhos.
- Insônia, dormência e formigueiros na pele, debilidade, inatividade, perturbação dos nervos periféricos, confusão, capacidade alterada para coordenar os movimentos.
- Inflamação dos olhos.
- Dores de garganta.
- Inflamação de uma veia.
- Perda de peso grave.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Função hepática diminuída.
- Função renal diminuída.
- Complicações causadas pelo tratamento anticancerígeno devido à destruição de células cancerosas.
- Resposta de rejeição a transfusões sanguíneas.
- Aumento do número de certos glóbulos brancos (eosinófilos).
- Acidente vascular cerebral.
- Perturbações da fala e da deglutição.
- Insuficiência cardíaca.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Incapacidade do coração de manter a circulação sanguínea adequada.
- Obstrução intestinal.
- Reação alérgica grave da pele (síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell).

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Depressão, crise epiléptica.
- Inchaço das pálpebras.
- Coágulo de sangue nos pulmões.
- Inflamação da vesícula biliar.
- Diminuição da função de órgãos devido a quantidades elevadas de uma substância específica produzida pelo organismo (uma glicoproteína).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LITAK

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.

Não utilize LITAK após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que a abertura exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

Não utilize LITAK se verificar que o frasco para injetáveis está danificado, que a solução não está límpida ou que contém partículas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LITAK

- A substância ativa é a cladribina. Cada ml de solução contém 2 mg de cladribina. Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de cladribina em 5 ml de solução.
- Os outros componentes são o cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de LITAK e conteúdo da embalagem

LITAK é apresentado em frascos para injetáveis de vidro contendo 5 ml de uma solução injetável, incolor e transparente.

Apresentações de 1 ou de 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES RELATIVAS À INJEÇÃO:

Esta secção contém informações sobre como administrar uma injeção de LITAK. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham dado as instruções devidas. O seu médico dir-lhe-á qual é a quantidade de LITAK de que necessita e da frequência e altura em que tem de autoinjectar o medicamento. LITAK deve ser injetado no tecido que fica por baixo da pele (injeção subcutânea). Caso tenha quaisquer dúvidas relacionadas com a administração da injeção, fale com o seu médico ou enfermeiro.

LITAK é um citotóxico e portanto deve ser manuseado com cuidado. Nos casos em que LITAK não é autoadministrado pelo doente, recomenda-se o uso de luvas descartáveis e de vestuário protetor durante o manuseamento e administração de LITAK. Se LITAK entrar em contacto com a pele ou os olhos, lave a superfície envolvida imediatamente com água em abundância. As mulheres grávidas devem evitar o contacto com LITAK

Do que necessito para a injeção?

Para administrar a injeção subcutânea a si próprio, necessita:

- de um frasco para injetáveis de LITAK (ou de dois frascos para injetáveis se necessitar de injetar mais de 5 ml).

Não utilize frascos para injetáveis que estejam danificados ou se a solução não estiver límpida ou contiver partículas.

- uma seringa esterilizada (ou seja: uma seringa LUER de 10 ml),
- uma agulha para injeção esterilizada (por ex. 0,5 x 10 mm, 25 G x ¾’’),
- compressas com álcool
- um recipiente à prova de perfuração para a eliminação segura da seringa usada.

O que devo fazer antes de dar a mim próprio uma injeção subcutânea de LITAK?

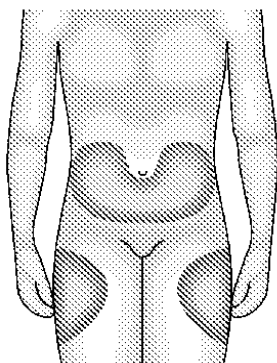
1. Antes da injeção, deixe que LITAK atinja a temperatura ambiente.
2. Lave muito bem as mãos.
3. Procure um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance.

Como preparo a injeção?

Antes de injetar LITAK, tem de fazer o seguinte:

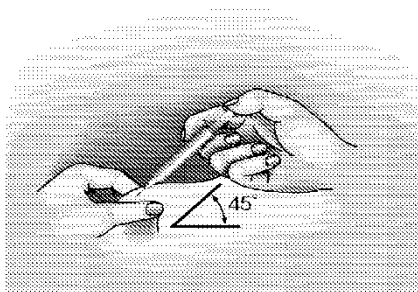
1. Retire a cápsula de fecho protetora vermelha do frasco para injetáveis de LITAK. Não retire a rolha de borracha do frasco para injetáveis. Limpe o topo de borracha do frasco para injetáveis com uma compressa com álcool. Retire a seringa da embalagem sem tocar na ponta da seringa. Retire a agulha para injeção da embalagem e coloque-a com firmeza na ponta da seringa. Remova a proteção da agulha sem tocar na agulha.
2. Introduza a agulha através da rolha de borracha do frasco para injetáveis e vire o frasco e a seringa de cima para baixo. Certifique-se de que a ponta da agulha está na solução.
3. Extraia o volume correto de LITAK para a seringa puxando o êmbolo (o seu médico dir-lhe-á quantos mililitros (ml) de LITAK necessita de injetar).
4. Retire a agulha do frasco para injetáveis.
5. Certifique-se de que não há ar na seringa: aponte a agulha para cima e aspire todo o ar.
6. Verifique se tem o volume correto.
7. Injete imediatamente.

Em que local devo dar a minha injeção?



Os locais mais adequados para administrar a sua injeção encontram-se ilustrados aqui: na zona superior das coxas e no abdômen, à exceção da zona em redor do umbigo. Se for outra pessoa a administrar-lhe a injeção, também poderá ser utilizada a parte externa dos braços ou as nádegas.

Como devo administrar a minha injeção?



1. Desinfecte a pele com a compressa embebida em álcool, aguarde que a zona fique seca e forme uma prega com a pele, utilizando o polegar e o indicador, mas sem apertar.
2. Introduza a agulha completamente na pele, formando um ângulo de 45°, como se ilustra na figura.
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para se certificar de que não atingiu nenhum vaso sanguíneo. Se vir sangue na seringa, retire a agulha e injete noutro sítio.
4. Injete o líquido lenta e regularmente durante cerca de um minuto, mantendo sempre a prega na pele.
5. Após ter injetado o líquido, retire a agulha.
6. Coloque a seringa utilizada no recipiente à prova de perfuração. Use uma seringa e uma agulha novas para cada injeção. Os frascos para injetáveis são apenas para utilização única. Devolva ao seu médico ou farmacêutico o que sobrar após a utilização, a fim de ser devidamente eliminado.

Eliminação de seringas utilizadas

Coloque as seringas usadas num recipiente à prova de perfuração e mantenha-as fora do alcance e da vista das crianças.

Proceda à eliminação do recipiente à prova de perfuração de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Não deite as seringas usadas no recipiente do lixo doméstico.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPS para a cladribina (tirando medicamentos com a indicação de esclerose múltipla), as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Em vista dos dados disponíveis sobre a excreção de cladribina no leite materno humano a partir da literatura, o PRAC considera que a excreção de cladribina no leite humano é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm cladribina (tirando medicamentos com a indicação de esclerose múltipla) deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cladribina (tirando medicamentos com a indicação de esclerose múltipla), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco dos medicamentos que contêm cladribina (tirando medicamentos com a indicação de esclerose múltipla) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado.