

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LITAK 2 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține cladribină (2-CdA) 2 mg. Fiecare flacon conține cladribină 10 mg în 5 ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LITAK este indicat în tratamentul leucemiei cu celule păroase.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului cu LITAK trebuie să se facă de către un medic calificat, cu experiență în chimioterapia cancerului.

Doze

Dozajul recomandat pentru leucemia cu celule păroase este reprezentat de un singur ciclu de tratament cu LITAK, administrat *in bolus* sub formă de injecție subcutanată, la o doză zilnică de 0,14 mg/kg, timp de 5 zile consecutive.

Nu sunt recomandate abateri de la dozajul indicat mai sus.

Vârstnici

Experiența la pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani este limitată. Tratamentul pacienților vârstnici trebuie să se facă pe baza unei evaluări individuale și a unei monitorizări atente a elementelor figurate sanguine, precum și a funcțiilor hepatice și renale. Evaluarea riscurilor trebuie să se facă pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date referitoare la utilizarea LITAK la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. LITAK este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (valoarea clearance-ului creatininei ≤ 50 ml/min) sau cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

LITAK este contraindicat la pacienții cu vârste mai mici de 18 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

LITAK este furnizat sub forma unei soluții injectabile gata de a fi injectată. Doza recomandată este aspirată direct în seringă și injectată sub formă de injecție subcutanată în bolus, fără a fi diluată. Înaintea administrării, LITAK trebuie inspectat vizual în scopul identificării particulelor și modificărilor de culoare. LITAK trebuie să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Auto-administrarea de către pacient

LITAK poate fi auto-administrat de către pacient. Pacientul trebuie instruit și pregătit adecvat. Instrucțiunile detaliate sunt conținute în Prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea.

Pacienți cu vârste mai mici de 18 ani.

Insuficiență renală moderată până la severă (valoarea clearance-ului creatininei ≤ 50 ml/min) sau insuficiență hepatică moderată până la severă (scorul Child-Pugh > 6) (vezi și pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a altor medicamente care realizează supresie medulară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cladribina este un agent antineoplazic și imunosupresor, care poate induce considerabile reacții adverse de tip toxic, precum supresia medulară și imunosupresia, limfocitopenia persistentă și infecțiile oportuniste. Pacienții care urmează tratament cu cladribină trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru detectarea semnelor de toxicitate hematologică și non-hematologică.

Se recomandă o atitudine deosebit de precaută și o evaluare atentă a riscurilor/beneficiilor în cazul în care se are în vedere administrarea cladribinei la pacienții cu risc crescut de infecție, insuficiență sau infiltrare manifestă a măduvei osoase, tratamente anterioare cu efect mielosupresiv, precum și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică suspectată sau manifestă. Pacienții cu infecție activă trebuie tratați pentru problemele de sănătate subiacente înainte de a primi tratament cu cladribină. Deși profilaxia antiinfecțioasă nu este recomandată la modul general, ea poate fi benefică pentru pacienții imunocompromiși, înainte de tratamentul cu cladribină, sau pentru pacienții cu agranulocitoză preexistentă.

În cazul apariției unei toxicități severe, medicul trebuie să aibă în vedere amânarea sau întreruperea tratamentului cu acest medicament până la rezolvarea complicațiilor severe. În caz de infecții, trebuie inițiat un tratament antibiotic, în funcție de necesități.

Se recomandă ca pacienții care fac tratament cu cladribină să primească componente celulare sanguine/produși din sânge tratați prin iradiere, pentru a preveni apariția de reacții de respingere a grefei, legate de transfuzie (Ta-GVHD).

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Au fost raportate cazuri de LMP în asociere cu cladribina, inclusiv cazuri letale. LMP a fost raportată după 6 luni până la câțiva ani de la tratamentul cu cladribină. În câteva dintre aceste cazuri, a fost raportată o asociere cu limfopenia prelungită. Medicii trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale, nou apărute sau agravate.

Evaluarea indicată pentru LMP cuprinde consult neurologic, imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică și analiza lichidului cerebrospinal pentru ADN-ul virusului JC (JCV) prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau o biopsie cerebrală, însoțită de un test pentru evidențierea JCV. Un rezultat negativ al PCR pentru evidențierea JCV nu exclude LMP. Monitorizarea suplimentară și evaluarea pot fi justificate, dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ. Pacienților cu suspiciune de LMP nu trebuie să li se mai administreze tratament cu cladribină.

Malignități secundare

La fel ca și în cazul altor analogi de nucleozide, tratamentul cu cladribină se asociază cu supresie medulară și cu o imunosupresie profundă și prelungită. Tratamentul cu acești agenți se asociază cu apariția malignităților secundare. La pacienții cu leucemie cu celule păroase, este previzibilă apariția malignităților secundare. Frecvența acestora variază în limite largi, de la 2% la 21%. Momentul de risc maxim este la 2 ani după stabilirea diagnosticului, cu o valoare mediană situată între 40 și 66 de luni. După stabilirea diagnosticului de leucemie cu celule păroase, valorile cumulative ale frecvențelor de apariție a malignităților secundare sunt de 5%, 10-12% și 13-14% după 5, 10 și respectiv 15 ani. După tratamentul cu cladribină, incidența malignităților secundare variază între 0% și 9,5%, după o valoare mediană a perioadei de urmărire de 2,8 până la 8,5 ani. Frecvența de apariție a malignității secundare după tratamentul cu LITAK a fost de 3,4% la toți cei 232 pacienți cu leucemie cu celule păroase tratați pe o perioadă de 10 ani. Valoarea cea mai mare a incidenței malignității secundare după tratamentul cu LITAK a fost de 6,5%, după o perioadă de urmărire cu o valoare mediană de 8,4 ani. De aceea, pacienții tratați cu cladribină trebuie monitorizați cu regularitate.

Toxicitate hematologică

În prima lună după tratament, supresia medulară este foarte evidentă, putând fi necesare transfuzii de eritrocite sau plachete sanguine. Pacienții cu simptome de depresie a măduvei osoase trebuie tratați cu precauție, întrucât este de anticipat o continuare a efectului de supresie a funcției măduvei osoase. La pacienții cu infecții active sau suspectate trebuie să fie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile terapeutice. Riscul de toxicitate medulară severă și de imunosupresie persistentă este crescut la pacienții cu infiltrație a măduvei osoase aflată în legătură cu boala sau la cei cu un tratament mielosupresor în antecedente. În asemenea cazuri este necesară reducerea dozei și monitorizarea regulată a pacientului. Pancitopenia este, în mod normal, reversibilă, iar intensitatea aplaziei medulare este dependentă de doză. În timpul tratamentului cu cladribină, precum și timp de 6 luni după aceea, este de așteptat o creștere a incidenței infecțiilor oportuniste. În timpul tratamentului cu cladribină, precum și timp de 2 până la 4 luni după aceea, este esențială efectuarea unei monitorizări atente și regulate a numărului de elemente figurate din sângele periferic, pentru a detecta potențialele reacții adverse și complicațiile aferente (anemie, neutropenie, trombocitopenie, infecții, hemoliză sau hemoragii), precum și pentru a supraveghea procesul de recuperare hematologică. La pacienții cu leucemie cu celule păroase aflați sub tratament apare în mod frecvent febra de cauze necunoscute, care se manifestă în principal în primele 4 săptămâni de tratament. Originea reacțiilor febrile trebuie să fie investigată prin mijloace de laborator și mijloace radiologice adecvate. Mai puțin de o treime din reacțiile febrile sunt asociate cu o infecție dovedită. În caz de febră aflată în legătură cu infecțiile sau cu agranulocitoza, se recomandă instituirea tratamentului antibiotic.

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date referitoare la utilizarea LITAK la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Experiența clinică este foarte limitată, iar siguranța administrării LITAK la acești pacienți nu a fost complet stabilită (vezi pct. 4.3. și 5.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică, cunoscută sau suspectată, este necesară adoptarea unei conduite terapeutice precaute. Evaluarea periodică a funcției hepatice și renale este recomandabilă și indicată din punct de vedere clinic pentru toți pacienții tratați cu LITAK.

Vârstnici

Tratamentul pacienților vârstnici trebuie să se facă pe baza unei evaluări individuale și a unei monitorizări atente a elementelor figurate sanguine, precum și a funcțiilor renale și hepatice. Evaluarea riscurilor trebuie să se facă pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.2).

Prevenirea sindromului de liză tumorală

La pacienții cu un grad mare de încărcare tumorală se recomandă începerea, cu 24 de ore înainte de inițierea chimioterapiei, a unui tratament profilactic cu alopurinol pentru controlul concentrațiilor serice de acid uric, împreună cu un grad adecvat sau crescut de hidratare. Se recomandă administrarea unei doze zilnice orale de 100 mg de alopurinol, pe o perioadă de 2 săptămâni. În cazul unei acumulări de acid uric în ser care depășește limita normalului, doza de alopurinol poate fi crescută la 300 mg pe zi.

Fertilitatea

Bărbaților tratați cu cladribină trebuie să li se recomande să nu conceapă copii timp de 6 luni după încheierea tratamentului și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității din cauza tratamentului cu cladribină (vezi pct. 4.6. și 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită unei potențiale creșteri a gradului de toxicitate hematologică și a supresiei medulare, cladribina nu trebuie utilizată în mod concomitent cu alte medicamente cu efect mielosupresor. Nu s-a observat influența cladribinei asupra activității altor antineoplazice *in vitro* (de exemplu, doxorubicină, vincristină, citarabină, ciclofosfamidă) și *in vivo*. Cu toate acestea, un studiu *in vitro* a relevat existența unei rezistențe încrucișate între cladribină și muștarul azotat (clormetină); pentru citarabină, un autor a descris o reacție încrucișată, în condiții *in vivo*, fără pierderea activității.

Datorită metabolismului intracelular similar, poate apărea rezistența încrucișată cu alți analogi de nucleozide, precum fludarabine sau 2'-deoxicoformicin. De aceea, nu este recomandabilă administrarea simultană a analogilor de nucleozide cu cladribină.

S-a constatat că corticosteroizii sporesc riscul de infecții severe în condițiile utilizării în combinație cu cladribina, prin urmare nu trebuie administrați concomitent cu cladribina.

Întrucât este de așteptat apariția interacțiunilor cu medicamentele care suferă un proces intracelular de fosforilare, precum agenții antivirali, sau cu inhibitorii de preluare a adenozei, utilizarea acestor medicamente concomitent cu cladribina nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cazul administrării în timpul sarcinii, cladribina cauzează malformații congenitale severe. Studiile pe animale și studiile *in vitro* pe linii de celule umane au demonstrat teratogenitatea și mutagenitatea cladribinei. Cladribina este contraindicată în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu cladribină și timp de 6 luni după ultima doză de cladribină. În caz de apariție a unei sarcini în timpul tratamentului cu cladribină, femeia trebuie să fie informată asupra riscului potențial asupra fătului.

Alăptarea

Date limitate provenite din rapoarte de caz au evidențiat că cladribina se excretă în laptele uman. Cantitatea nu este încă bine stabilită. Din cauza potențialului de reacții adverse grave asupra sugarilor alăptați, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu cladribină și timp de 6 luni după ultima doză de cladribină.

Fertilitatea

Nu s-au studiat efectele cladribinei asupra fertilității la animale. Cu toate acestea, un studiu de toxicitate efectuat la maimuțe cynomolgus a arătat că cladribina inhibă maturarea celulelor cu multiplicare rapidă, inclusiv celulele testiculare. Nu se cunoaște efectul asupra fertilității umane. Este posibil ca medicamentele antineoplazice, cum este cladribina, care interferează cu sinteza ADN-ului, ARN-ului și cu sinteza proteinelor, să prezinte reacții adverse asupra gametogenezei umane (vezi pct. 5.3).

Bărbaților tratați cu cladribină trebuie să li se recomande să nu conceapă copii timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității din cauza tratamentului cu cladribină (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

LITAK are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul apariției anumitor reacții adverse care pot avea impact asupra performanței (de exemplu amețeală, foarte frecventă, sau somnolență, care poate apărea datorită anemiei, care este foarte frecventă), trebuie recomandat pacientului să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse foarte frecvente observate în cadrul celor trei cele mai relevante studii clinice cu cladribină, efectuate la 279 de pacienți tratați pentru diverse indicații și 62 de pacienți cu leucemie cu celule păroase (HCL), au fost supresia medulară, în special neutropenia severă (41% (113/279), HCL 98% (61/62)), trombocitopenia severă (21% (58/279), HCL 50% (31/62)) și anemia severă (14% (21/150), HCL 55% (34/62)), precum și imunosupresia/limfopenia severă (63% (176/279), HCL 95% (59/62)), infecții (39% (110/279), HCL 58% (36/62)) și febră (până la 64%).

Febra cu culturi negative, apărută în urma tratamentului cu cladribină, apare la 10-40% dintre pacienții cu leucemie cu celule păroase și este rareori observată la pacienții cu alte tulburări neoplazice.

Erupțiile cutanate (2-31%) sunt descrise în principal la pacienții care iau alte medicamente administrate concomitent, cunoscute prin aceea că sunt cauzatoare de erupții (antibiotice și/sau alopurinol). În timpul tratamentului cu cladribină au fost raportate reacții adverse gastrointestinale precum greața (5-28%), vărsăturile (1-13%), și diareea (3-12%), precum și oboseala (2-48%), durerile de cap (1-23%), și scăderea apetitului alimentar (1-22%). Este puțin probabil ca cladribina să cauzeze alopecie; la 4/523 de pacienți a fost observată o alopecie ușoară și tranzitorie, timp de câteva zile în timpul tratamentului, dar aceasta nu a putut fi asociată în mod clar cu cladribina.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate în tabelul de mai jos, în funcție de frecvența de apariție și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele de apariție sunt definite în modul următor: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Referitor la severitate, consultați textul de sub tabel.

Infecții și infestări	Foarte frecvente: infecții * (de exemplu pneumonie *, septicemie *)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente: malignități secundare * Rare: sindrom de liză tumorală*
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente: pancitopenie/supresie medulară *, neutropenie, trombocitopenie, anemie, limfopenie Mai puțin frecvente: anemie hemolitică * Rare: hipereozinofilie Foarte rare: amiloidoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente: imunosupresie * Rare: reacție de respingere a grefei *
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente: scăderea apetitului alimentar Mai puțin frecvente: cașexie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: cefalee, amețeală Frecvente: insomnie, anxietate Mai puțin frecvente: somnolență, parestezie, letargie, polineuropatie, confuzie, ataxie Rare: apoplexie, tulburări neurologice ale vorbirii și deglutiției Foarte rare: depresie, crize epileptice
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: conjunctivită Foarte rare: blefarită
Tulburări cardiace	Frecvente: tahicardie, murmur cardiac, hipotensiune arterială, epistaxis, ischemie miocardică* Rare: insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, decompensare cardiacă
Tulburări vasculare	Foarte frecvente: purpură Frecvente: peteșii, hemoragii * Mai puțin frecvente: flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente: zgomote respiratorii anormale, zgomote toracice anormale, tuse Frecvente: respirație dificilă, infiltrate pulmonare interstițiale cel mai adesea de etiologie infecțioasă, mucozită Mai puțin frecvente: faringită Foarte rare: embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: greață, vărsături, constipație, diaree Frecvente: durere gastro-intestinală, flatulență Rare: ileus
Tulburări hepatobiliare	Frecvente: creșteri ale bilirubinei și transaminazelor, reversibile și de cele mai multe ori ușoare Rare: insuficiență hepatică Foarte rare: colecistită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente: erupții, exantem localizat, diaforeză Frecvente: prurit, durere cutanată, eritem, urticarie Rare: sindrom Stevens-Johnson/sindrom Lyell
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: mialgie, artralgie, artrită, durere osoasă
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare: insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: reacții la locul de injectare, febră, oboseală, frisoane, astenie Frecvente: edem, stare generală de rău, durere

*vezi secțiunea descriptivă de mai jos

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse non-hematologice

Reacțiile adverse non-hematologice sunt, în general, ușoare până la moderate. De obicei, nu este necesar tratamentul grețurilor cu antiemetice. Reacțiile adverse legate de piele și țesutul subcutanat sunt, în majoritate, ușoare până la moderate și tranzitorii, dispărând de obicei în intervalul unui ciclu de 30 de zile.

Hemogramă

Întrucât pacienții cu leucemie cu celule păroase aflată în stadiu activ prezintă, în majoritatea lor, un număr deosebit de scăzut al neutrofililor, mai mult de 90% din cazuri prezintă neutropenii tranzitorii severe ($< 1,0 \times 10^9/l$). Utilizarea de factori de creștere hematopoietică nu îmbunătățește refacerea numărului de neutrofile și nici nu reduce incidența febrei. Trombocitopeniile severe ($< 50 \times 10^9/l$) sunt observate la aproximativ 20% până la 30% din totalul pacienților. Este de așteptat instalarea unei limfopenii care durează mai multe luni și a unei imunosupresii cu risc crescut de infecții. Refacerea limfocitelor T citotoxice și a celulelor citocide naturale intervine în 3 până la 12 luni. O recuperare completă a celulelor T auxiliare și a limfocitelor B intervine cu o întârziere de până la 2 ani. Cladribina induce o scădere prelungită și severă a limfocitelor T de tip CD4+ și CD8+. În prezent, nu există experiență referitoare la posibilele consecințe pe termen lung ale imunosupresiei.

Infecții

Rareori au fost raportate cazuri de limfocitopenie severă, pe termen lung, care totuși nu pot fi asociate cu complicații infecțioase tardive. Complicațiile severe foarte frecvente, care se soldează în unele cazuri cu un deznodământ fatal, sunt infecțiile oportuniste (de exemplu cu *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, candida, virozele herpetice, citomegalovirusul și micobacteriozele atipice). Din totalul pacienților tratați cu LITAK la o doză de 0,7 mg/kg pe ciclu de tratament, 40% au suferit infecții. Acestea au fost, în medie, mai severe decât infecțiile manifestate la 27% din totalul pacienților care au primit doza de 0,5 mg/kg pe ciclu de tratament. La regimul standard de dozare, 43% dintre pacienții cu leucemie cu celule păroase au dezvoltat complicații infecțioase. O treime din aceste infecții trebuie să fie considerate severe (de exemplu, septicemie, pneumonie). S-au raportat cel puțin 10 cazuri de anemie hemolitică autoimună. Toți pacienții au fost tratați cu succes cu corticosteroizi.

Reacții adverse grave, rare

Reacțiile adverse grave precum ileusul, insuficiența hepatică severă, insuficiența renală, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială, decompensarea cardiacă, apoplexia, tulburările neurologice cu afectarea vorbirii și a deglutiției, sindromul de liză tumorală cu insuficiență renală acută, sindromul de respingere a grefei legat de transfuzie, sindromul Stevens-Johnson/sindromul Lyell (necroliză epidermică toxică), anemia hemolitică, hipereozinofilia (cu erupții cutanate eritematoase, prurit și edem facial) sunt rare.

Deznodământ fatal

Majoritatea deceselor aflate în legătură cu acest medicament se datorează complicațiilor infecțioase. Alte cazuri soldate cu un deznodământ fatal, raportate ca fiind în asociere cu chimioterapia cu LITAK au fost malignitățile secundare, infarcte cerebro- și cardiovasculare, sindrom de respingere a grefei cauzat de transfuzii multiple cu sânge neiradiat, precum și sindrom de liză tumorală cu hiperuricemie, acidoză metabolică și insuficiență renală acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj observate frecvent sunt greața, vărsăturile, diareea, depresia medulară severă (incluzând anemie, trombocitopenie, leucopenie și agranulocitoză), insuficiență renală acută precum și toxicitate neurologică ireversibilă (parapareză/tetrapareză), sindrom Guillain-Barré și sindrom Brown-Séquard. La pacienți individuali tratați cu o doză echivalentă cu ≥ 4 ori doza recomandată pentru tratamentul leucemiei cu celule păroase, a fost observată neuro- și nefrotoxicitate acută, ireversibilă.

Nu există antidot specific. Indicația de tratament pentru supradozajul cu cladribină constă în întreruperea imediată a tratamentului, observarea atentă și inițierea unui tratament de susținere adecvat (transfuzii sanguine, dializă, hemofiltrare, tratament anti-infecțios, etc.). Pacienții cărora li s-a administrat o supradoză de cladribină trebuie să fie monitorizați din punct de vedere hematologic timp de cel puțin patru săptămâni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi purinici, codul ATC : L01BB04

Cladribina este un analog al nucleozidului purină, acționând ca antimetabolit. O substituție unică a hidrogenului cu clorul la poziția 2 face distincția dintre cladribină și omologul său natural, 2'-deoxiadenozină, conferind moleculei rezistență la acțiunea de dezaminare a adenozin-dezaminazei.

Mecanism de acțiune

Cladribina este un promedicament care este preluat rapid în celule după administrarea parenterală, fiind supus fosforilării intracelulare la nucleotidul activ 2-clorodeoxiadenozin-5'-trifosfat (CdATP), prin acțiunea deoxicitidin-kinazei (dCK). Acumularea CdATP se observă cu precădere în celulele cu un nivel înalt de activitate a dCK și un nivel scăzut de activitate a deoxinucleotidazei, în special în limfocite și în alte celule hematopoietice. Gradul de citotoxicitate al cladribinei este dependent de doză. Țesuturile non-hematologice par să nu fie afectate, ceea ce explică incidența scăzută a toxicității non-hematopoietice a cladribinei.

Spre deosebire de alți analogi de nucleozide, cladribina este toxică atât pe celulele cu proliferare rapidă cât și pe cele aflate în fază de latență. Nu a fost observat nici un efect citotoxic al cladribinei asupra liniilor celulare din tumorile solide. Mecanismul de acțiune al cladribinei este asimilat incorporării CdATP în lanțurile de ADN: sinteza de ADN nou în celulele care se divid este blocată, iar mecanismul de reparare al ADN-ului este inhibat, ceea ce conduce la o acumulare de fragmente de ADN și o scădere a concentrației de NAD (nicotinamid-adenin dinucleotid) și ATP, chiar și în celulele aflate în fază de latență. În plus, CdATP inhibă ribonucleotid-reductaza, enzima responsabilă de conversia ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide. Moartea celulară survine prin depleția celulei de rezervele energetice și apoptoză.

Eficacitate clinică

În studiul clinic în care s-a administrat LITAK pe cale subcutanată, au fost tratați 63 pacienți cu leucemie cu celule păroase (33 de pacienți nou diagnosticați și 30 de pacienți cu recăderi sau cu progresia bolii). Rata globală de răspuns a fost de 97% cu remisie pe termen lung, 73% din pacienți rămânând în remisie completă după perioada de urmărire de 4 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cladribina prezintă o biodisponibilitate completă după administrarea parenterală; valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice funcție de timp (ASC) este comparabilă în cazul administrării prin perfuzie intravenoasă continuă sau intermitentă, cu durata de 2 ore, și prin injecție subcutanată.

Distribuție

După administrarea *in bolus* prin injecție subcutanată a unei doze de cladribină de 0,14 mg/kg, valoarea C_{max} , de 91 ng/ml este atinsă, în medie, după numai 20 de minute. Într-un alt studiu, utilizând o doză de 0,10 mg/kg și zi, valoarea maximă a concentrației plasmatice, C_{max} , după administrarea prin perfuzie intravenoasă continuă, a fost de 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 ore) comparativ cu 51 ng/ml după injecția subcutanată *in bolus* (t_{max} : 25 minute).

Concentrația intracelulară a cladribinei depășește concentrația plasmatică a acesteia de 128 până la 375 de ori.

Volumul mediu de distribuție al cladribinei este de 9,2 l/kg. Legarea cladribinei de proteinele plasmatice este, în medie, de 25%, cu o largă variație inter-individuală (5-50%).

Metabolizare

Promedicamentul cladribină este metabolizat intracelular, în principal de către deoxicitidin-kinază la 2-clorodeoxiadenozin-5'-monofosfat, care este apoi fosforilat la difosfat de către nucleozid-monofosfat-kinază și la metabolitul activ 2-clorodeoxiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) de către nucleozid-difosfat kinază.

Eliminare

Studiile de farmacocinetică efectuate la om au arătat că evoluția curbei concentrației plasmatice a cladribinei se supune unui model cu 2 sau 3 compartimente, cu valori medii ale timpilor de înjumătățire α - și β - de 35 de minute și, respectiv, 6,7 ore. Scăderea biexponențială a concentrației serice a cladribinei după administrarea *in bolus* prin injecție subcutanată este comparabilă cu parametrii de eliminare după o perfuzie intravenoasă de 2 ore, cu un timp de înjumătățire inițial și terminal de aproximativ 2 ore și, respectiv, 11 ore. Timpul de remanență intracelulară al nucleotidelor de cladribină, în condiții *in vivo*, este în mod clar mai lung decât timpul de remanență în plasmă. În celulele leucemice au fost măsurate valori ale timpului de înjumătățire, inițial, de 15 ore, apoi de mai mult de 30 de ore.

Cladribina se elimină în principal prin rinichi. Excreția renală a cladribinei în stare nemetabolizată intervine în decurs de 24 de ore și este responsabilă pentru 15% și 18% din doza administrată prin perfuzie intravenoasă de 2 ore și, respectiv, injecție subcutanată. Nu se cunoaște modul de eliminare al cantității rămase. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic este de 794 ml/min după perfuzia intravenoasă și de 814 ml/min după administrarea *in bolus* prin injecție subcutanată la o doză de 0,10 mg/kg și zi.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu sunt disponibile studii privind utilizarea cladribinei la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică (vezi și pct. 4.2 și pct. 4.4). Experiența clinică este foarte limitată, iar siguranța administrării LITAK la acești pacienți nu a fost complet stabilită. LITAK este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la copii și adolescenți

Utilizarea LITAK la copii nu a fost investigată (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Experiența referitoare la pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani este limitată. Tratamentul pacienților vârstnici trebuie să se facă pe baza unei evaluări individuale și a unei monitorizări atente a elementelor figurate sanguine, precum și a funcțiilor hepatice și renale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Cladribina prezintă o toxicitate moderat-acute la șoareci, cu DL_{50} de 150 mg/kg prin administrare intraperitoneală.

În cadrul studiilor cu administrare continuă de 7 până la 14 zile, prin perfuzie intravenoasă, la maimuțele cynomolgus, organele țintă au fost sistemul imunitar ($\geq 0,3$ mg/kg și zi), măduva spinării, membranele mucoase, sistemul nervos și testiculele ($\geq 0,6$ mg/kg și zi) și rinichii (≥ 1 mg/kg și zi). Cu excepția unei evoluții fatale, studiile au arătat că majoritatea acestor efecte sunt reversibile, în mod lent, după încetarea expunerii.

Cladribina este teratogenică la șoareci (la doze de 1,5-3,0 mg/kg și zi, administrat în zilele 6-15 de gestație). Efectele asupra osificării sternale au fost observate la doze de 1,5 și 3,0 mg/kg și zi. Creșterea ratei resorbțiilor, reducerea dimensiunilor nou-născuților, reducerea greutateii fetale și creșterea incidenței malformațiilor fetale la nivelul capului, trunchiului și membrelor au fost observate la doza de 3,0 mg/kg și zi. La iepuri, cladribina este teratogenică la doze de 3,0 mg/kg și zi (administrat în zilele 7-19 de gestație). La această doză au fost observate anomalii severe ale membrelor precum și o scădere semnificativă a mediei greutateii fetale. Reducerea osificării a fost observată la doza de 1,0 mg/kg și zi.

Carcinogeneză/mutageneză

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale, pentru evaluarea potențialului carcinogenic al cladribinei. Pe baza datelor disponibile nu poate fi făcută nici o evaluare cu privire la riscul carcinogenic al cladribinei la om.

Cladribina este un medicament citotoxic, fiind totodată mutagenic pentru celulele mamifere de cultură. Cladribina este incorporată în lanțurile ADN și inhibă procesele de sinteză și reparație a ADN. Expunerea la cladribină induce fragmentarea ADN și moartea celulară pentru diferite celule și linii celulare, normale și leucemice, la concentrații de 5 nM până la 20 μ M.

Fertilitatea

Efectele cladribinei asupra fertilității nu au fost studiate la animale. Cu toate acestea, un studiu de toxicitate efectuat pe maimuțele cynomolgus a arătat că cladribina inhibă maturarea celulelor cu rată mare a generării, inclusiv celulele testiculare. Efectul asupra fertilității umane nu este cunoscut. Agenții antineoplazici, precum cladribina, care interferează cu sinteza de ADN, ARN și proteine, ar putea avea efecte adverse asupra gametogenezei la om (vezi pct. 4.4 și 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

LITAK nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care deschiderea flaconului se face în condiții care elimină riscul de contaminare microbiologică. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare în cursul perioadei de utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, de 10 ml, cu dop din cauciuc (brombutilic) și capac fără filet, detașabil, din aluminiu.

Ambalajele conțin 1 sau 5 flacoane, fiecare cu câte 5 ml de soluție. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor antineoplazice. Medicamentele citotoxice trebuie manipulate cu precauție. Femeile gravide trebuie să evite contactul.

În cazul manipulării și administrării LITAK, se recomandă utilizarea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție de unică folosință. Dacă LITAK intră în contact cu pielea sau cu membranele mucoase, clătiți imediat zona cu apă din abundență.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conținut de particule sau oricărei modificări de culoare.

Flacoanele sunt numai de unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/275/001

EU/1/04/275/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14/04/2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27/03/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul acestei autorizații de punere pe piață trebuie să informeze Comisia Europeană cu privire la planurile de comercializare pentru medicamentul autorizat prin această decizie.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (AMBALAJ CU 1 FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LITAK 2 mg/ml soluție injectabilă
cladribină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție injectabilă conține cladribină 2 mg
10 mg/5 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu 5 ml de soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARE

Citotoxic. Precauții speciale privind manipularea (citiți prospectul)

De unică folosință

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/275/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată privind neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (AMBALAJ CU 5 FLACOANE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LITAK 2 mg/ml soluție injectabilă
cladribină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție injectabilă conține cladribină 2 mg
10 mg/5 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 flacoane cu 5 ml de soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic. Precauții speciale privind manipularea (citiți prospectul)

De unică folosință

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/275/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată privind neincluderea informațiilor în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LITAK 2 mg/ml soluție injectabilă
cladribină
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

LITAK 2 mg/ml soluție injectabilă cladribină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este LITAK și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LITAK
3. Cum să utilizați LITAK
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LITAK
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LITAK și pentru ce se utilizează

LITAK conține substanța activă cladribină. Cladribina este un medicament citostatic. Aceasta afectează creșterea celulelor albe maligne (canceroase) din sânge, care au un rol în leucemia cu celule păroase. LITAK este utilizat pentru tratamentul acestei boli.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LITAK

Nu utilizați LITAK:

- dacă sunteți alergic la cladribină sau la oricare dintre celelalte componente ale LITAK (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- dacă aveți o vârstă mai mică de 18 ani
- dacă aveți insuficiență renală sau hepatică moderată până la severă
- dacă utilizați alte medicamente care afectează producția de celule sanguine în măduva osoasă (mielosupresie).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați LITAK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă oricând în timpul sau după tratament: aveți vedere încețoșată, vă confrunțați cu pierdere a vederii sau cu vedere dublă, dificultăți de vorbire, slăbiciune într-un braț sau într-un picior, vi se modifică modulul în care mergeți sau aveți probleme de echilibru, amorțeală persistentă, scădere sau pierdere a senzațiilor, pierderi de memorie sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei **boli grave și posibil letale a creierului**, cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Dacă ați avut aceste simptome înainte de tratamentul cu cladribină, **spuneți medicului dumneavoastră** despre orice modificare a acestor simptome.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- probleme de ficat sau rinichi
- **infecții**
 - dacă suferiți de o infecție, aceasta va fi tratată înainte să începeți să utilizați LITAK.
 - dacă observați orice semn de infecții (precum simptome asemănătoare gripei sau febră) în timpul tratamentului cu LITAK, informați-vă imediat medicul.
- febră

Înainte de a începe tratamentul cu LITAK, precum și în timpul tratamentului, vi se vor face teste regulate de sânge pentru a verifica dacă sunteți în siguranță pentru a continua tratamentul. Medicul dumneavoastră ar putea decide că trebuie să primiți transfuzii de sânge pentru a îmbunătăți numărul de celule sanguine. În plus, vor fi verificate funcționarea corespunzătoare a ficatului și rinichilor dumneavoastră.

Dacă doriți să concepeți un copil, vă rugăm să spuneți acest lucru medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu LITAK. Trebuie să nu concepeți copii în timpul tratamentului și pe o perioadă de 6 luni după tratamentul cu LITAK. Medicul dumneavoastră v-ar putea sfătui să depozitați spermă, în stare de congelare avansată (conservare criogenică).

LITAK împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. În special, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați orice medicamente care conțin:

- corticosteroizi, utilizați frecvent pentru tratamentul inflamației
- medicamente antivirale, utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale

Nu trebuie să utilizați LITAK în asociere cu alte medicamente care afectează producția de celule sanguine în măduva osoasă (mielosupresie).

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să utilizați LITAK dacă sunteți gravidă. Trebuie să luați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu LITAK și timp de cel puțin șase luni după ultima doză de LITAK. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să alăptați în timp ce urmați tratamentul cu LITAK și timp de cel puțin șase luni după ultima doză de LITAK.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

LITAK are un efect major asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, datorită scăderii celulelor roșii (hematiilor) în sânge, provocată de tratamentul cu LITAK, sau amețit, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați LITAK

Utilizați întotdeauna LITAK exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul va calcula doza corectă în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și vă va explica în detaliu, schema de tratament. Doza zilnică recomandată este de 0,14 mg pe kg de greutate corporală, timp de cinci zile consecutive (un singur ciclu de tratament).

LITAK trebuie injectat sub piele (injecție subcutanată), aproximativ la aceeași oră, în fiecare zi. Dacă vă autoinjectați LITAK, trebuie să primiți mai întâi instrucțiuni adecvate de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală. Instrucțiuni detaliate privind injectarea subcutanată sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Este posibil să vi se administreze, de asemenea, medicamente care conțin alopurinol ca substanță activă, pentru a scădea excesul de acid uric.

Dacă utilizați mai mult LITAK decât trebuie

În cazul în care vă injectați o doză incorectă, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați LITAK

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați omis injectarea unei doze, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, LITAK poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din următoarele, în timpul sau după tratamentul cu LITAK:

- orice semne de infecții (cum sunt simptome asemănătoare gripei)
- febră

Repetarea apariției bolii maligne (canceroase) nu poate fi exclusă. Aceasta înseamnă că riscul ca dumneavoastră să prezentați în viitor o boală malignă este ușor mai mare decât la persoanele sănătoase. Acest risc ușor crescut se poate datora leucemiei cu celule păroase sau tratamentelor utilizate pentru această boală, inclusiv LITAK.

Pot apărea următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții.
- Febră.
- Număr mic de anumite celule albe sanguine (neutrofile și limfocite) și de plachete sanguine în testele de sânge.
- Număr mic de celule roșii în sânge, care poate duce la anemie, cu simptome de oboseală și somnolență
- Scăderea funcției sistemului imunitar.
- Durere de cap, amețală.
- Zgomote respiratorii anormale, zgomote toracice anormale, tuse.
- Erupții pe piele (eczeme), umflare, înroșire și sensibilitate în jurul locului de injectare, transpirații. Reacțiile care apar pe piele sunt, de obicei, ușoare până la moderate și dispar în câteva zile.
- Oboseală, frisoane, scăderea apetitului alimentar.
- Slăbiciune.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Apariția repetată a bolii maligne (canceroase).
- Scăderea numărului de plachete sanguine, care poate cauza o sângerare neobișnuită (de exemplu, sângerări ale nasului și pielii).
- Insomnie, anxietate.
- Creșterea frecvenței inimii, zgomote anormale ale inimii, tensiune arterială scăzută, scăderea aportului de sânge la nivelul inimii
- Scurtarea respirației, umflarea țesutului pulmonar datorită infecției, inflamarea gurii și limbii.
- Durere abdominală și prezența unei cantități excesive de gaz în stomac și intestine (flatulență), creșteri de obicei ușoare ale valorilor testelor hepatice de laborator (bilirubină, transaminaze), care revin la valori normale după încheierea tratamentului.
- Mâncărime, erupții pe piele însoțite de mâncărime (urticarie), înroșirea pielii și dureri la nivelul pielii.
- Umflarea țesuturilor (edem), stare generală de rău, durere (durere musculară, durere în articulații și durere osoasă).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Anemie provocată de distrugerea celulelor roșii sanguine.
- Somnolență, amorțeală și furnicături pe piele, slăbiciune/debilitate, inactivitate, tulburări ale nervilor periferici, confuzie, afectarea capacității de coordonare a mișcărilor.
- Inflamație oculară (conjunctivită).
- Dureri în gât.
- Inflamația unei vene.
- Scădere severă în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reducerea funcției hepatice.
- Reducerea funcției renale.
- Complicații provocate de tratamentul cancerului, datorită distrugerii celulelor canceroase.
- Răspuns de respingere la transfuziile sanguine.
- Număr crescut al anumitor celule albe sanguine (eozinofile).
- Accident vascular cerebral (ictus).
- Tulburări de vorbire și deglutiție (înghițire).
- Insuficiență cardiacă..
- Ritm cardiac anormal.
- Incapacitatea inimii de a menține o circulație sanguină adecvată..
- Obstrucția intestinelor.
- Reacții alergice grave ale pielii (sindrom Stevens-Johnson sau sindrom Lyell).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Depresie, atac epileptic.
- Umflarea pleoapelor.
- Cheaguri de sânge în plămâni.
- Inflamația vezicii biliare.
- Reducerea funcțiilor organelor datorită unei anumite substanțe produse în cantitate prea mare de către organism (o glicoproteină).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LITAK

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Nu utilizați LITAK după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care deschiderea flaconului se face în condiții care elimină riscul de contaminare microbiologică. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare în cursul perioadei de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Nu utilizați LITAK dacă observați că flaconul este deteriorat sau că soluția nu este limpede și conține particule.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LITAK

- Substanța activă este cladribina. Fiecare ml soluție conține 2 mg cladribină. Fiecare flacon conține 10 mg cladribină în 5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LITAK și conținutul ambalajului

LITAK este disponibil în flacoane din sticlă care conțin 5 ml soluție injectabilă limpede, incoloră. Ambalaje de 1 sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI PENTRU INJECTARE

Această secțiune conține informații despre felul cum să vă administrați injecția cu LITAK. Este important să nu încercați să vă faceți singur injecția decât dacă ați fost instruit în acest sens de către medic sau asistenta medicală. Medicul dumneavoastră vă va spune de ce cantitate de LITAK aveți nevoie, cât de des și când trebuie să vă faceți injecția. LITAK trebuie injectat în țesutul de sub piele (injecție subcutanată). Dacă aveți orice întrebări în legătură cu modul cum trebuie să vă faceți injecția, vă rugăm să cereți sfatul medicului sau al asistentei medicale.

LITAK este citotoxic și prin urmare trebuie manipulat cu atenție. Când pacientul nu își autoinjectează LITAK, se recomandă utilizarea de mănuși de unică folosință și îmbrăcăminte de protecție, când se manipulează și se administrează LITAK. Dacă LITAK vine în contact cu pielea sau cu ochii, clătiți imediat suprafața respectivă cu cantități abundente de apă. Femeile gravide trebuie să evite contactul cu LITAK.

De ce anume am nevoie pentru injecție?

Pentru a vă face injecția subcutanată, veți avea nevoie de:

- un flacon de LITAK (sau două flacoane, dacă trebuie să vă injectați mai mult de 5 ml). Nu utilizați flacoane care sunt deteriorate, sau dacă soluția nu este limpede sau conține particule.
- o seringă sterilă (de exemplu, o seringă LUER de 10 ml),
- un ac pentru injecție steril (de exemplu, 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4’’),
- tampoane cu alcool
- un recipient impenetrabil, pentru eliminarea în condiții de siguranță a seringilor utilizate.

Ce trebuie să fac înainte de a-mi face injecția subcutanată cu LITAK?

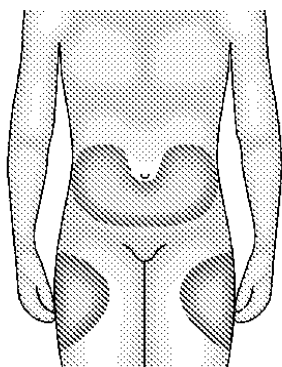
1. Înainte de injectare, permiteți LITAK să se încălzească până la temperatura camerei.
2. Spălați-vă bine pe mâini.
3. Alegeți un loc confortabil, bine iluminat și puneți toate echipamentele astfel încât să le aveți la îndemână.

Cum să prepar injecția?

Înainte de injecția cu LITAK, trebuie să faceți următoarele:

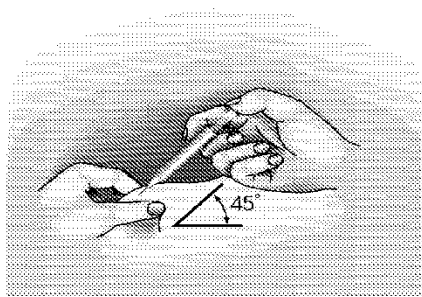
1. Înlăturați capacul fără filet, roșu, de protecție, de pe flaconul cu LITAK. Nu înlăturați dopul de cauciuc al flaconului. Ștergeți suprafața din cauciuc din partea de sus a flaconului cu un tampon cu alcool. Scoateți seringă din ambalaj fără să atingeți vârful seringii. Scoateți acul pentru injecție din ambalaj și atașați-l ferm la vârful seringii. Scoateți capacul de protecție al acului fără să atingeți acul.
2. Străpungeți dopul de cauciuc al flaconului cu acul, apoi întoarceți flaconul și seringă cu susul în jos. Asigurați-vă că vârful acului se află în soluție.
3. Retrageți volumul corect de LITAK în seringă, trăgând de piston (medicul dumneavoastră vă va spune câți ml de LITAK trebuie să vă injectați).
4. Scoateți acul din flacon.
5. Asigurați-vă că nu a rămas aer în seringă: îndreptați acul în sus și împingeți aerul afară.
6. Verificați dacă aveți volumul corect.
7. Faceți imediat injecția.

Unde trebuie să-mi fac injecția?



Cele mai potrivite locuri unde să vă faceți injecția sunt următoarele: partea de sus a coapselor și abdomenul, cu excepția zonei în jurul buricului. Dacă vă face o altă persoană injecția, poate utiliza și suprafața exterioară a părții superioare a brațelor sau fesele.

Cum trebuie să-mi fac injecția?



1. Dezinfectați pielea utilizând un tampon cu alcool, așteptați ca zona să se usuce și apucați pielea între degetul mare și arătător, fără să o strângeți.
2. Introduceți acul în piele în întregime, sub un unghi de aproximativ 45°, după cum se indică în figură.
3. Trageți ușor pistonul pentru a verifica dacă nu a fost înțepat vreun vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injectați lichidul încet și uniform timp de aproximativ un minut, menținând pielea între degete.
5. După injectarea lichidului, scoateți acul.
6. Puneți seringă utilizată în recipientul impenetrabil. La fiecare injecție, utilizați o nouă seringă și un nou ac pentru injecție. Flacoanele sunt numai de unică folosință. După utilizare, înapoiți medicului dumneavoastră sau farmacistului orice cantitate de conținut rămasă neutilizată, pentru a fi eliminată în mod corespunzător.

Eliminarea seringilor utilizate

Puneți seringile utilizate într-un recipient impermeabil și nu-l lăsați la îndemâna și vederea copiilor.

Eliminați recipientul impermeabil așa cum v-a fost explicat de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist.

Nu puneți seringile utilizate la coșul pentru gunoi menajer.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cladribină (cu excepția medicamentelor cu indicație pentru scleroză multiplă), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile din literatura de specialitate privind excreția cladribinei în laptele matern uman, PRAC consideră că excreția cladribinei în laptele uman reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin cladribină (cu excepția medicamentelor cu indicație pentru scleroză multiplă) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cladribină (cu excepția medicamentelor cu indicație pentru scleroză multiplă), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin cladribină (cu excepția medicamentelor cu indicație pentru scleroză multiplă) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață.