

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

LITAK 2 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 2 mg kladribínu (2-CdA). Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg kladribínu v 5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LITAK je indikovaný na liečbu vlasatobunkovej leukémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba LITAKom musí byť vedená kvalifikovaným lekárom, ktorý má skúsenosti s chemoterapiou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie pri vlasatobunkovej leukémii je jeden cyklus LITAKu podávaný subkutánnou bolusovou injekciou v dennej dávke 0,14 mg/kg telesnej hmotnosti počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Odchýlky od vyššie uvedeného dávkovania sa neodporúčajú.

Starší pacienti

Skúsenosti s pacientmi staršími ako 65 rokov sú obmedzené. Starší pacienti by mali byť liečení na základe individuálneho posúdenia a starostlivého sledovania krvného obrazu a renálnej a hepatálnej funkcie. Každý prípad vyžaduje individuálne posúdenie rizika (pozri časť 4.4).

Zhoršená funkcia obličiek a pečene

Neexistujú údaje s použitím LITAKu u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene. LITAK je kontraindikovaný u pacientov so stredne až silne zhoršenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) alebo so stredne až silne zhoršenou funkciou pečene (Child-Pugh skóre > 6) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

LITAK je kontraindikovaný u pacientov vo veku menej ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

LITAK je dodávaný ako hotový injekčný roztok. Odporúčaná dávka sa priamo natiahne striekačkou a bez zriedenia sa podáva ako subkutánnu bolusovú injekciu. Pred podaním je potrebné LITAK vizuálne skontrolovať, či nie je sfarbený alebo neobsahuje častice. Pred podaním sa má LITAK zohriať na izbovú teplotu.

Podávanie samotným pacientom

LITAK si môže pacient podať sám. Pacienti majú dostať pokyny a byť náležite poučení. Podrobné informácie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

Pacienti mladší ako 18 rokov.

Stredne až silne zhoršená funkcia obličiek (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) alebo stredne až silne zhoršená funkcia pečene (Child-Pugh skóre > 6) (pozri taktiež časť 4.4).

Súčasné užívanie iných myelosupresívnych liekov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kladribín je antineoplastická a imunosupresívna látka, ktorá môže vyvolať značné toxické nežiaduce reakcie, ako sú myelo– a imunosupresia, dlhotrvajúca lymfocytopenia a oportúnne infekcie. U pacientov, ktorí sa podrobujú liečbe kladribínom musí sa starostlivo sledovať príznaky hematologickej a nehematologickej toxicity.

Ak sa musí kladribín podávať pacientom so zvýšeným rizikom infekcie, s manifestným zlyhaním alebo infiltráciou kostnej drene, predchádzajúcou myelosupresívnou liečbou, ako aj pacientom so suspektnou alebo manifestnou obličkovou alebo pečnovou nedostatočnosťou, odporúča sa zvláštna opatrnosť; riziká/výhody sa musia starostlivo zhodnotiť. U pacientov s aktívnou infekciou sa musí pred začiatkom liečby kladribínom liečiť základné ochorenie. Hoci sa antiinfekčná profylaxia všeobecne neodporúča, môže byť vhodná pre pacientov, ktorých imunita bola pred liečbou oslabená alebo pre pacientov s predchádzajúcou agranulocytózou.

Ak dôjde k silnej toxicite, lekár by mal zvážiť odloženie alebo prerušenie liečby liekom až do odznenia vážnych komplikácií. V prípade infekcií sa musí začať s antibiotickou liečbou, ak je to požadované.

Odporúča sa, aby pacientom liečeným kladribínom boli podávané ožiarené bunkové krvné komponenty/produkty, aby sa pri transfúzii zabránilo vzniku reakcie štetu voči príjemcovi (Ta-GVHD).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML, progressive multifocal leucoencephalopathy)

V súvislosti s kladribínom boli hlásené prípady PML vrátane smrteľných prípadov. PML bola hlásená 6 mesiacov až niekoľko rokov po liečbe kladribínom. V niektorých z týchto prípadov bola hlásená spojitosť s dlhotrvajúcou lymfopéniou. Lekári majú zvážiť PML pri diferenciálnej diagnostike u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo symptómami.

Odporúčané hodnotenie PML zahŕňa neurologickú konzultáciu, zobrazenie mozgu magnetickou rezonanciou a analýzu cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (PCR, polymerase chain reaction) alebo biopsiu mozgu s testovaním na JCV. Negatívna PCR na prítomnosť JCV nevylučuje PML. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné vyšetrenie a hodnotenie. Pacienti s podozrením na PML sa nemajú ďalej liečiť kladribínom.

Sekundárne malígnity

Liečba kladribínom je (podobne ako liečba inými analógmi nukleozidov) spojená s myelosupresiou a silnou a dlhodobou imunosupresiou. Liečba týmito prostriedkami je spojená s výskytom sekundárnych malígnít. Predpokladá sa, že u pacientov s vlasatobunkovou leukémiou vzniknú sekundárne malígne afekcie. Ich frekvencia je veľmi rozdielna, pohybuje sa od 2 % do 21 %. Najvyššie riziko je v období 2 rokov po diagnostikovaní s mediánom od 40 do 66 mesiacov. V období 5, 10 resp. 15 rokov po diagnostikovaní vlasatobunkovej leukémie dosahuje kumulatívna frekvencia ďalších malígnych afekcií 5 %, 10 – 12 %, resp. 13 – 14 %. Po liečbe kladribínom sa ďalšie malígne afekcie vyskytujú v 0 % až 9,5 % prípadov s mediánom doby sledovania 2,8 až 8,5 roka. Frekvencia ďalších malígnych afekcií po liečbe LITAKom dosiahla u všetkých 232 pacientov s vlasatobunkovou leukémiou 3,4 %, za obdobie 10 rokov. Najvyšší výskyt ďalších malígnych afekcií pri podávaní LITAKu dosiahol 6,5 % s mediánom sledovania 8,4 roka. Preto sa musí pacientov liečených kladribínom pravidelne sledovať.

Hematologická toxicita

Počas prvého mesiaca po liečbe je myelosupresia najvýraznejšia a môže byť potrebná transfúzia červených krviniek alebo krvných doštičiek. Pacienti so symptómami supresie kostnej drene musia byť liečení s opatnosťou, pretože možno očakávať ďalšiu supresiu funkcie kostnej drene. U pacientov s aktívnymi alebo suspektnými infekciami sa musia starostlivo zvážiť riziká a výhody liečby. U pacientov so sprievodnou infiltráciou kostnej drene alebo predchádzajúcou myelosupresívnou liečbou je zvýšené riziko vážnej myelotoxicity a dlhobodej imunosupresie. V takýchto prípadoch sa musí znížiť dávka a pacienta pravidelne sledovať. Pancytopenia je zvyčajne reverzibilná a intenzita aplázie kostnej drene závisí od dávky. Počas liečby kladribínom a v priebehu 6 mesiacov po liečbe sa očakáva zvýšený výskyt oportúnnych infekcií. Počas liečby kladribínom a 2–4 mesiace po nej je nevyhnutné starostlivé a pravidelné sledovanie periférneho krvného obrazu, aby sa zistili potenciálne nežiaduce reakcie a následné komplikácie (anémia, neutropénia, trombocytopenia, infekcie, hemolýza alebo krvácanie) a pozorovanie regenerácie krvi. U pacientov liečených na vlasatobunkovú leukémiu sa často vyskytuje horúčka neznámeho pôvodu a objavuje sa prevažne počas prvých 4 týždňov liečby. Pôvod febrilných stavov sa musí vyšetriť vhodnými laboratórnymi a rádiologickými testmi. Menej než tretina febrilných príhod je spojená s dokázanou infekciou. V prípade horúčky spôsobenej infekciami alebo agranulocytózou je indikovaná antibiotická liečba.

Zhoršená funkcia obličiek a pečene

Neexistujú údaje o použití LITAKu u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene. Klinické skúsenosti sú veľmi obmedzené a bezpečnosť LITAKu u týchto pacientov nie je dostatočne známa (pozri časti 4.3 a 5.2). Opatnosť je nutná pri liečbe pacientov so známou alebo suspektnou zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene. Pre všetkých pacientov liečených LITAKom sa odporúča klinicky indikovaná pravidelná kontrola renálnej a hepatálnej funkcie.

Starší pacienti

Starší pacienti majú byť liečení na základe individuálneho posúdenia a starostlivého sledovania krvného obrazu a renálnej a hepatálnej funkcie. Každý prípad vyžaduje individuálne posúdenie rizika (pozri časť 4.2).

Prevenencia syndrómu z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome)

U pacientov s vysokou nádorovou záťažou by sa profylaktická liečba alopurinolom s cieľom regulovať sérové hladiny kyseliny močovej a adekvátnu alebo zvýšenú hydratáciu mala zahájiť 24 hodín pred začatím chemoterapie. Počas 2 týždňov sa odporúča denná perorálna dávka 100 mg allopurinolu. V prípade, že nahromadenie kyseliny močovej v sére prevyšuje normálnu hladinu, je možné zvýšiť dávku allopurinolu na 300 mg/deň.

Fertilita

Muži liečení kladribínom musia byť poučení, že nemajú splodiť dieťa až do 6 mesiacov po ukončení liečby a majú sa poradiť o zamrazení semena pred liečbou, pretože v dôsledku liečby kladribínom môže vzniknúť neplodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kvôli potenciálnemu zvýšeniu hematologickej toxicity a supresie kostnej drene sa kladribín nesmie používať spolu s inými myelosupresívnymi liekmi. Vplyv kladribínu na účinok iných antineoplastík nebol pri testovaní *in vitro* (napr. doxorubicín, vinkristín, cytarabín, cyklofosfamid) a *in vivo* pozorovaný. Jedna *in vitro* štúdia však zistila skríženú rezistenciu medzi kladribínom a chlórmetíniumchloridom (chlormetínu); u cytarabínu jeden autor popísal *in vivo* krížovú reakciu bez straty aktivity.

V dôsledku podobného vnútrobunkového metabolizmu sa môže vyskytnúť krížová rezistencia s inými analógmi nukleozidov, napr. fludarabínom alebo 2'-deoxykoformycínom. Preto sa neodporúča súčasne podávať analógy nukleozidov a kladribíne.

Bolo dokázané, že kortikosteroidy, podávané v kombinácii s kladribínom zvyšujú riziko silných infekcií a preto by sa nemali podávať súčasne.

Keďže možno očakávať interakcie s liekmi, ktoré podliehajú vnútrobunkovej fosforylácii, napr. antivirotiká, alebo s inhibítormi príjmu adenosínu, neodporúča sa ich podávanie súčasne s kladribínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kladribín spôsobuje závažné vrodené chyby keď je podávaný počas gravidity. Štúdie na zvieratách a *in vitro* štúdie s ľudskými bunkovými líniami preukázali teratogenitu a mutagenitu kladribínu. Kladribín je kontraindikovaný počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby kladribínom a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke kladribínu. V prípade otehotnenia počas liečby kladribínom musí byť žena informovaná o potenciálnom ohrození plodu.

Dojčenie

Obmedzené údaje z hlásených prípadov ukázali, že kladribín sa vylučuje do ľudského mlieka. Množstvo zatiaľ nie je presne stanovené. Kvôli možnosti vážnych nežiaducich reakcií u dojčiat je laktácia počas liečby kladribínom a ešte 6 mesiacov po poslednej dávke kladribínu kontraindikovaná.

Fertilita

Vplyv kladribínu na fertilitu u zvierat nebol študovaný. Avšak jedna štúdia toxicity, uskutočnená na opiciach druhu cynomolgus ukázala, že kladribín potláča dozrievanie rýchlo sa tvoriacich buniek vrátane testikulárnych buniek. Účinok kladribínu na fertilitu u ľudí nie je známy. Možno očakávať, že antineoplastiká ako kladribín, ktoré interferujú so syntézou DNA, RNA a proteínov budú mať nepriaznivý vplyv na gametogézu u ľudí (pozri časť 5.3).

Muži liečení kladribínom musia byť poučení, že nemajú splodiť dieťa až do 6 mesiacov po ukončení liečby a majú sa poradiť o zamrazení semena pred liečbou, pretože v dôsledku liečby kladribínom môže vzniknúť neplodnosť (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

LITAK má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V prípade výskytu určitých nežiaducich reakcií s potenciálnym dopadom na výkonnosť (napr. závraty, veľmi časté, alebo ospalosť, ktorá sa môže prejaviť v dôsledku anémie, ktorá je veľmi častá) pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

K veľmi častým nežiaducim reakciám, ktoré boli pozorované počas troch najrelevantnejších klinických štúdií kladribínu u 279 pacientov liečených s rôznymi indikáciami a u 62 pacientov s vlasatobunkovou leukémiou (hairy cell leukémia, HCL) patrili myelosupresia, najmä silná neutropénia (41 % (113/279), HCL 98 % (61/62)), silná trombocytopenia {21 % (58/279), HCL 50 % (31/62)} a silná anémia {14 % (21/150), HCL 55 % (34/62)}, ako aj silná imunosupresia/lymfopénia {63 % (176/279), HCL 95 % (59/62)}, infekcie {39 % (110/279), HCL 58 % (36/62)} a horúčka (až 64 %).

Kultivačne negatívna horúčka po liečbe kladribínom sa vyskytuje u 10 – 40% pacientov s vlasatobunkovou leukémiou a zriedkavo sa pozoruje u pacientov s inými neoplastickými poruchami. Kožné vyrážky (2 – 31 %) sa popisujú hlavne u pacientov s ďalšími súbežne podávanými liekmi, spôsobujúcimi vyrážky (antibiotiká a/alebo allopurinol). Počas liečby kladribínom boli popísané gastrointestinálne nežiaduce reakcie ako nauzea (5 – 28 %), zvracanie (1 – 13 %) a hnačka (3 – 12 %) a tiež únava (2 – 48 %), bolesti hlavy (1 – 23 %) a znížená chuť do jedla (1 – 22 %). Nie je pravdepodobné, že by kladribín spôsoboval alopeciu; počas liečby kladribínom bola u 4/523 pacientov pozorovaná mierna a prechodná alopecia trvajúca niekoľko dní, ale nedala sa jednoznačne pripísať kladribínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce účinky vymenované podľa kategórie frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Intenzita nežiaducich účinkov je uvedená v texte pod tabuľkou.

Infekcie a nákazy	Veľmi časté: infekcie* (napr. zápal pľúc*, septikémia*)
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté: sekundárne malignity* Zriedkavé: syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome)*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté: pancytopenia/myelosupresia*, neutropénia, trombocytopenia, anémia, lymfopénia Menej časté: hemolytická anémia* Zriedkavé: hypereozinofília Veľmi zriedkavé: amyloidóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté: imunosupresia* Zriedkavé: reakcia štepu voči príjemcovi*
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté: znížená chuť do jedla Menej časté: kachexia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesti hlavy, závraty Časté: nespavosť, úzkosť Menej časté: somnolencia, parestéza, letargia, polyneuropatia, zmätenosť, ataxia Zriedkavé: apoplexia, neurologické poruchy reči a prehĺtania Veľmi zriedkavé: depresia, epileptický záchvat
Poruchy oka	Menej časté: konjunktivitída Veľmi zriedkavé: blefaritída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: tachykardia, srdcový šelest, hypotenzia, epistaxa, ischemia myokardu* Zriedkavé: zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení, dekompenzácia srdca
Poruchy ciev	Veľmi časté: purpura Časté: petechie, hemorágie* Menej časté: flebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté: abnormálne dychové ozvy, abnormálne hrudníkové ozvy, kašeľ Časté: zadýchavanie, intersticiálna infiltrácia pľúc väčšinou následkom infekčnej etiológie, mukozitída Menej časté: faryngitída Veľmi zriedkavé: embólia pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: nauzea, vracanie, zápcha, hnačka Časté: gastrointestinálne bolesti, plynatosť Zriedkavé: ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: reverzibilné, väčšinou mierne zvýšenie bilirubínu a transamináz Zriedkavé: zlyhanie pečene Veľmi zriedkavé: cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté: vyrážky, lokálny exantém, diaforéza Časté: pruritus, kožné bolesti, erytém, žihľavka Zriedkavé: Stevens-Johnsonov syndróm/Lyellov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: myalgia, artralgia, artritída, bolesti kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé: zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté: reakcie v mieste vpichu, horúčka, únava, triaška, asténia Časté: edém, nepokoj, bolesť

* pozri popisnú časť dole.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nehematologické nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie sú vo všeobecnosti mierne až stredne silné. Liečba nauzey antiemetikami zvyčajne nie je potrebná. Reakcie kožného a podkožného tkaniva sú väčšinou mierne alebo stredne silné a prechodné, zvyčajne odoznejú v 30-dňovom intervale cyklu.

Krvný obraz

Keďže pacienti s aktívnou vlasatobunkovou leukémiou majú väčšinou zhoršený krvný obraz, najmä nízke počty neutrofilov, viac než 90 % prípadov má prechodnú silnú neutropéniu ($< 1,0 \times 10^9/l$). Použitie hematopoetických rastových faktorov nezlepšuje regeneráciu počtu neutrofilov ani neznižuje výskyt horúčky. Silné trombocytopénie ($< 50 \times 10^9/l$) sa pozorujú asi u 20 % až 30 % všetkých pacientov. Očakáva sa lymfocytopénia trvajúca niekoľko mesiacov a imunosupresia so zvýšeným rizikom výskytu infekcií. Regenerácia cytotoxických T-lymfocytov a NK-buniek trvá 3 až 12 mesiacov. Úplná regenerácia pomocných T-lymfocytov a B-lymfocytov sa predlžuje až na 2 roky. Kladribín indukuje silnú a dlhotrvajúcu redukciu CD4+ and CD8+ T-lymfocytov. V súčasnosti nie sú k dispozícii skúsenosti s možnými dlhodobými následkami tejto imunosupresie.

Infekcie

Zriedka sa hlásila vážna dlhodobá lymfocytopénia, ktorú však nebolo možné dať do súvisu s neskoršími infekčnými komplikáciami. Veľmi častými vážnymi komplikáciami, v niektorých prípadoch s fatálnymi následkami, sú oportúnne infekcie (napr. Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, listerióza, kandidóza, infekcia herpesvírusom, cytomegalovírusom a atypickými mykobaktériami). Štyridsať percent pacientov liečených LITAKom v dávke 0,7 mg/kg telesnej hmotnosti na cyklus trpelo infekciami. Tieto boli v priemere vážnejšie než infekcie, ktoré sa prejavili u 27 % všetkých pacientov, ktorým bola podávaná redukovaná dávka 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti na cyklus. Štyridsaťtri percent pacientov s vlasatobunkovou leukémiou malo infekčné komplikácie pri štandardnom režime dávkovania. Jedna tretina týchto infekcií sa musí považovať za vážnu (napr. septikémia, zápal pľúc). Hlásených bolo najmenej 10 prípadov s akútnou autoimúnnou hemolytickou anémiou. Všetci pacienti boli úspešne liečení kortikosteroidmi.

Zriedkavé závažné nežiaduce reakcie

Závažné nežiaduce reakcie ako ileus, vážne zlyhanie pečene, zlyhanie obličiek, zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení, dekompenzácia srdca, apoplexia, neurologické poruchy reči a prehltnutia, syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome) s akútnym zlyhaním obličiek, transfúzna reakcia štepu voči príjemcovi, Stevens–Johnsonov syndróm/Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza), hemolytická anémia, hypereozinofília (s erytematóznymi kožnými vyrážkami, pruritom a edémom tváre) sú zriedkavé.

Fatálne následky

Väčšina úmrtí spojených s týmto liekom nastáva v dôsledku infekčných komplikácií. Iné zriedkavé prípady s fatálnym koncom, popísané v súvislosti s chemoterapiou LITAKom boli ďalšie malignity, cerebro- a kardiovaskulárne infarkty, reakcie štepu voči príjemcovi spôsobené početnými transfúziami neožiarenej krvi, syndróm z rozpadu nádoru s hyperurikémiou, metabolická acidóza a akútne zlyhanie obličiek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Často pozorovanými symptómami predávkovania sú nauzea, zvracanie, hnačka, silný útlm kostnej drene (vrátane anémie, trombocytopénie, leukopénie a agranulocytózy), akútna obličková nedostatočnosť ako aj ireverzibilné neurotoxické stavy (paraparéza, quadriparéza), Guillain-Barrého syndróm a Brown-Séquardov syndróm. Akútne ireverzibilné neurotoxické a nefrotoxické stavy boli popísané u individuálnych pacientov liečených dávkou, ktorá bola ≥ 4 -krát vyššia než dávkovanie odporúčané pre vlasatobunkovú leukémiu.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Indikovanú liečbu predávkovania kladribínom predstavuje okamžité prerušenie liečby, starostlivé sledovanie a prijatie vhodných podporných opatrení (transfúzia krvi, dialýza, hemofiltrácia, protiinfekčná liečba, atď.). Pacienti, ktorí dostali nadmernú dávku kladribínu majú byť hematologicky sledovaní aspoň počas štyroch týždňov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: purínové analógy, ATC kód: L01BB04

Kladribín je analóg nukleozidu purínu, ktorý pôsobí ako antimetabolit. Jednoduchá substitúcia vodíka chlóróm na pozícii 2 odlišuje kladribín od jeho prirodzeného pendantu – 2'-deoxyadenozínu. Vďaka nej je molekula rezistentná voči deaminácii adenosín deaminázou.

Mechanizmus účinku

Kladribín je predliečivo (prodrug), ktoré je po parenterálnom podaní rýchlo prijímané bunkami a je deoxycytidín kinázou (dCK) intracelulárne fosforylované na aktívny nukleotid 2-chlorodeoxyadenozín-5'-trifosfát (CdATP). Hromadenie aktívneho CdATP sa pozoruje prevažne v bunkách s vysokou aktivitou dCK a nízkou aktivitou deoxynukleotidázy, najmä v lymfocytoch a iných hematopoetických bunkách. Cytotoxicita kladribínu je závislá na dávke. Zdá sa, že nehematologické tkanivá nie sú postihnuté, čo vysvetľuje nízky výskyt nehematopoetickej toxicity kladribínu.

Na rozdiel od iných analógov nukleozidov je kladribín toxický v rýchlo proliferujúcich bunkách ako aj v odpočívajúcich bunkách. V bunkových líniiach solídnych nádorov nebol pozorovaný cytotoxický účinok kladribínu. Mechanizmus účinku kladribínu sa pripisuje inkorporácii CdATP do závitníc DNA: syntéza novej DNA v deliacich sa bunkách je blokována a opravný mechanizmus DNA je inhibovaný, čo má za následok hromadenie zlomov závitnice DNA a zníženie koncentrácie NAD (nikotínamid adenín dinukleotid) a ATP dokonca aj v odpočívajúcich bunkách. Okrem toho CdATP inhibuje ribonukleotid reduktázu, enzým, ktorý je zodpovedný za konverziu ribonukleotidov na deoxyribonukleotidy. Bunková smrť nastáva v dôsledku nedostatku energie a apoptózy.

Klinická účinnosť

Počas klinického skúšania subkutánne podávaného LITAKu bolo liečených 63 pacientov s vlasatobunkovou leukémiou (33 novo diagnostikovaných pacientov a 30 pacientov s recidívou alebo progresiou choroby). Celková odpoveď bola 97 % s dlhodobou remisiou, pričom 73 % pacientov zotrvalo v úplnej remisii po štyroch rokoch sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po parenterálnom podaní kladribín preukazuje úplnú biodostupnosť; priemerná plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie oproti času (AUC) po kontinuálnej alebo prerušovanej 2-hodinovej intravenózne infúzii a po subkutánnej injekcii je porovnateľná.

Distribúcia

Po subkutánnej bolusovej injekcii v dávke 0,14 mg/kg kladribínu sa $C_{\max}$ 91 ng/ml v priemere dosahuje už po 20 minútach. V ďalšej štúdii, používajúcej dávku 0,10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň maximálna koncentrácia $C_{\max}$ v plazme po intravenózne infúzii dosiahla 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 hodín) v porovnaní s 51 ng/ml po subkutánnej bolusovej injekcii ($t_{\max}$: 25 minút).

Intracelulárna koncentrácia kladribínu prevyšuje jeho plazmatickú koncentráciu 128 až 375- krát.

Priemerný objem distribúcie kladribínu je 9,2 l/kg. Viazanie kladribínu plazmatickými bielkovinami je v priemere 25 %, s veľkou interindividuálnou variáciou (5 – 50 %).

Biotransformácia

Predliečivo (prodrug) kladribín sa metabolizuje vnútrobunkovo, prevažne deoxycytidín kinázou na 2-chlorodeoxyadenozín-5'-monofosfát, ktorý je nukleozid monofosfát kinázou ďalej fosforylovaný na difosfát a nukleozid difosfát kinázou na aktívny metabolit 2-chlorodeoxyadenozín-5'-trifosfát (CdATP).

Eliminácia

Farmakokinetické štúdie u ľudí ukázali, že krivka plazmatickej koncentrácie kladribínu vyhovuje 2- alebo 3-kompartmentovému modelu s α - a β -polčasom v priemere 35 minút resp. 6,7 hodiny. Biexponenciálny pokles sérových koncentrácií kladribínu po subkutánnej bolusovej injekcii je porovnateľný s parametrami eliminácie po 2-hodinovej intravenózne infúzii s počiatočným polčasom 2 hodiny, resp. terminálnym polčasom 11 hodín. Čas intracelulárnej retencie nukleotidov kladribínu *in vivo* je jasne proťahovaný v porovnaní s časom retencie v plazme: v leukemických bunkách boli namerané polčasy $t_{1/2}$ spočiatku 15 hodín a následne viac ako 30 hodín.

Kladribín je eliminovaný hlavne obličkami. Vylúčenie nemetabolizovaného kladribínu obličkami nastáva do 24 hodín a predstavuje 15 % dávky po 2-hodinovej intravenózne aplikácii, resp. 18 % dávky po subkutánnom podaní. Osud zvyšku nie je známy. Priemerný plazmatický klírens dosahuje pri dávke 0,10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň po intravenózne infúzii 794 ml/min a po subkutánnej bolusovej injekcii 814 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Zhoršená funkcia obličiek a pečene

Neexistujú štúdie s použitím kladribínu u pacientov s poruchami obličiek alebo pečene (pozri tiež časť 4.2 a časť 4.4). Klinické skúsenosti sú veľmi obmedzené a bezpečnosť LITAKu u týchto pacientov nie je dostatočne stanovená. LITAK je kontraindikovaný u pacientov so slabým alebo miernym zhoršením renálnych funkcií alebo miernym až vážnym zhoršením hepatálnych funkcií (pozri časť 4.3).

Použitie u detí

Použitie LITAKu u detí nebolo skúmané (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Skúsenosti s pacientami staršími ako 65 rokov sú obmedzené. Starší pacienti by mali byť liečení na základe individuálneho posúdenia a starostlivého sledovania krvných obrazov a renálnych a hepatálnych funkcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kladribín je mierne akútne toxický pre myši, s LD_{50} 150 mg/kg pri intraperitoneálnom podaní.

V štúdiách s opicami druhu cynomolgus, ktoré dostávali 7- a 14-dňovú kontinuálnu intravenóznú infúziu, boli cieľovými orgánmi imunitný systém ($\geq 0,3$ mg/kg/deň), kostná dreň, koža, sliznice, nervový systém, semenníky ($\geq 0,6$ mg/kg/deň) a obličky (≥ 1 mg/kg/deň). Ak výsledky neboli fatálne, ukazovali, že väčšina alebo všetky tieto účinky by po ukončení expozície boli pomaly reverzibilné.

Kladribín je teratogénny u myši (pri dávke 1,5 – 3,0 mg/kg/deň, podanej na 6. – 15. deň gravidity). Vplyv na osifikáciu sterna bol pozorovaný pri dávke 1,5 a 3,0 mg/kg/deň. Zvýšená resorpcia, redukovaná veľkosť živo narodených mláďat, znížená hmotnosť plodu a zvýšený výskyt fetálnych malformácií hlavy, trupu a končatín boli pozorované pri dávke 3,0 mg/kg/deň. U králikov je kladribíne teratogénny pri dávke 3,0 mg/kg/deň (podanej na 7. – 19. deň gravidity). Pri tejto dávke boli pozorované ťažké anomálie končatín ako aj významné zníženie priemernej hmotnosti plodu. Znížená osifikácia bola pozorovaná pri 1,0 mg/kg/deň.

Karcinogenéza/mutagenéza

Dlhodobé štúdie na zvieratách s cieľom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu kladribínu neboli uskutočnené. Na základe dostupných údajov nie je možné vyhodnotiť karcinogénne riziko kladribínu pre ľudí.

Kladribín je cytotoxický liek, ktorý je mutagénny pre kultivované cicavčie bunky. Kladribín sa zabudováva do závitníc DNA a inhibuje syntézu a opravu DNA. Vystavenie účinkom kladribínu indukuje fragmentáciu DNA a bunkovú smrť rôznych normálnych a leukemických buniek a bunkových línií pri koncentráciách od 5 nM do 20 µM.

Fertilita

Vplyv kladribínu na fertilitu u zvierat nebol študovaný. Avšak jedna štúdia toxicity, uskutočnená na opiciach druhu cynomolgus ukázala, že kladribín potláča dozrievanie rýchlo sa tvoriacich buniek, vrátane testikulárnych buniek. Účinok kladribínu na fertilitu u ľudí nie je známy. Možno očakávať, že antineoplastiká ako kladribíne, ktoré interferujú so syntézou DNA, RNA a proteínov budú mať nepriaznivý vplyv na gametogézu u ľudí (pozri časti 4.4 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (na upravenie pH)
kyselina chlorovodíková (na upravenie pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

LITAK sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Z mikrobiologického hľadiska, ak otvorenie nevytvorí riziko mikrobiologickej kontaminácie, sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za uchovávanie počas používania a za podmienky skladovania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml sklenená injekčná liekovka typu I s gumenou zátkou (bromobutyl) a hliníkové vyklápacie viečko.

Balenia obsahujú 1 alebo 5 injekčných liekoviek, z ktorých každá obsahuje 5 ml roztoku. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musí sa dodržiavať správny postup zaobchádzania s antineoplastickými liekmi a postup ich likvidácie. S cytotoxickými liekmi sa musí zaobchádzať opatrne. Zabráňte kontaktu gravidných žien s týmito liekmi.

Pri zaobchádzaní s LITAKom a jeho podávaní sa odporúča použitie jednorazových rukavíc a ochranného odevu. Ak dôjde ku kontaktu LITAKu s pokožkou alebo sliznicou, postihnutý povrch ihneď opláchnite veľkým množstvom vody.

U parenterálnych liekov by sa pred použitím mala zrakom skontrolovať prítomnosť čiastočiek a strata zafarbenia.

Injekčné liekovky sú určené len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14/04/2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27/03/2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí informovať Európsku komisiu o plánoch, týkajúcich sa uvedenia lieku do obehu, ktorý bol povolený týmto rozhodnutím.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (BALENIE S 1 INJEKČNOU LIEKOVKOU)

1. NÁZOV LIEKU

LITAK 2 mg/ml injekčný roztok
kladribín

2. LIEČIVO

Každý ml roztoku obsahuje 2 mg kladribínu
10 mg/5 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH), kyselinu chlorovodíkovú (na úpravu pH) a vodu na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka obsahuje 5 ml injekčného roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom (pozri písomnú informáciu pre používateľov)

Len na jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Neuchovávajúte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/275/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (BALENIE S 5 INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI)

1. NÁZOV LIEKU

LITAK 2 mg/ml injekčný roztok
kladribín

2. LIEČIVO

Každý ml roztoku obsahuje 2 mg kladribínu
10 mg/5 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH), kyselinu chlorovodíkovú (na úpravu pH) a vodu na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 injekčných liekoviek, každá obsahuje 5 ml roztoku na injekciu

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom (pozri písomnú informáciu pre používateľa)

Len na jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke

Neuchovávajúte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/275/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

LITAK 2 mg/ml injekčný roztok
kladribín
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/5 ml

6. INÉ

Cytotoxický

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

LITAK 2 mg/ml injekčný roztok kladribín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je LITAK a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LITAK
3. Ako používať LITAK
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LITAK
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je LITAK a na čo sa používa

LITAK obsahuje liečivo kladribín. Kladribín je cytostatikum, ktoré ovplyvňuje rast malígnych (rakovinových) bielych krviniek, ktoré hrajú úlohu pri vlasatobunkovej leukémii. LITAK sa používa na liečbu tohto ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LITAK

Nepoužívajte LITAK:

- ak ste alergický na kladribín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek LITAKu (uvedených v časti 6);
- ak ste tehotná alebo dojčíte;
- ak máte menej ako 18 rokov;
- ak trpíte miernou až vážne zhoršenou funkciou obličiek alebo pečene;
- ak používate iné lieky, ktoré ovplyvňujú tvorbu krviniek v kostnej dreni (myelosupresia).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať LITAK, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Kedykoľvek počas liečby alebo po jej skončení, **okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru**, ak:

zaznamenáte rozmazané, dvojité videnie alebo stratu videnia, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ramenách (rukách) alebo nohách, zmenu spôsobu chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúce znecitlivenie, zníženú citlivosť alebo stratu citlivosti, stratu pamäti alebo zmätenosť. Vo všetkých prípadoch môže ísť o príznaky **závažného a potenciálne smrteľného stavu mozgu**, známeho ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

Ak sa u vás tieto príznaky vyskytnú pred liečbou kladribínom, **informujte svojho lekára** o všetkých zmenách týkajúcich sa týchto príznakov.

Upozornite svojho lekára, ak máte alebo ste mali:

- problémy s pečeňou alebo obličkami,
- **infekcie**,
 - ak trpíte infekčným ochorením, bude sa liečiť predtým ako začnete používať LITAK.
 - ak počas liečby LITAKom alebo po nej zbadáte akékoľvek príznaky infekcie (napr. symptómy podobné chrípke alebo horúčku), ihneď informujte svojho lekára.
- horúčku.

Pred liečbou LITAKom a počas liečby vám lekár bude pravidelne kontrolovať krvný obraz, aby zistil, či je pokračovanie liečby pre vás bezpečné. Lekár môže rozhodnúť, že dostanete transfúziu krvi na zlepšenie hladiny krviniek. Okrem toho bude kontrolovať správne fungovanie pečene a obličiek.

Ak chcete splodiť dieťa, informujte o tom svojho lekára pred zahájením liečby LITAKom. Počas liečby a ešte 6 mesiacov po ukončení liečby LITAKom nesmiete splodiť dieťa. Ošetrojúci lekár vám môže poradiť pokiaľ ide o možnosť uchovať hlbokozmrazenú spermu (kryokonzervácia).

Iné lieky a LITAK

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi. Svojho lekára informujte hlavne ak užívate lieky obsahujúce:

- kortikosteroidy, bežne používané pri liečbe zápalov;
- antivirotiká používané na liečbu vírusových infekcií.

LITAK nesmiete používať s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú produkciu krviniek v kostnej dreni (myelosupresia).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, LITAK nesmiete používať. Počas liečby a najmenej šesť mesiacov po poslednej dávke LITAKu musíte používať vhodnú antikoncepciu. Ak otehotníte počas liečby, musíte ihneď informovať svojho lekára.

Počas liečby LITAKom a najmenej šesť mesiacov po poslednej dávke LITAKu nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

LITAK má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa cítite ospalý/á, k čomu môže dôjsť v dôsledku malého počtu červených krviniek spôsobenom liečbou LITAKom, alebo ak máte závrat, nesmiete viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať LITAK

Vždy používajte LITAK presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár vám vypočíta dávku v závislosti od vašej telesnej hmotnosti a detailne vám vysvetlí časový plán liečby. Odporúčaná denná dávka je 0,14 mg na kg telesnej hmotnosti po dobu päť po sebe nasledujúcich dní (jeden liečebný cyklus).

LITAK sa musí podávať injekčne pod kožu (subkutánna injekcia) každý deň približne v rovnakom čase.

Ak si LITAK injikujete sami, budete musieť byť najprv náležite poučení vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou. Podrobný návod na podanie injekcie nájdete na konci tejto písomnej informácie pre používateľov.

Je možné, že dostanete aj ďalší liek obsahujúci liečivo alopurinol na zníženie nadbytku kyseliny močovej.

Ak použijete viac LITAKu, ako máte

V prípade, že si injikujete nesprávnu dávku, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť LITAK

Neinjikujte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. V prípade, že ste si zabudli podať injekciu, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj LITAK môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte svojho lekára, ak máte počas liečby LITAKom alebo po nej nasledovné:

- akékoľvek príznaky infekcie (napr. symptómy podobné chrípke),
- horúčku.

Nemožno vylúčiť opakovaný výskyt malígneho (rakovinového) ochorenia. Znamená to, že riziko, že sa u vás v budúcnosti vyvinie malígne ochorenie je o niečo vyššie ako u zdravých ľudí. Toto mierne zvýšené riziko môže byť spôsobené vlasatobunkovou leukémiou alebo terapiou používanou na liečbu tohto ochorenia vrátane LITAKu.

Môžu sa vyskytnúť tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Infekcie.
- Horúčky.
- Nízky počet niektorých bielych krviniek (neutrofilov a lymfocytov) a krvných doštičiek v krvných testoch.
- Nízky počet červených krviniek, čo môže viesť k anémii, so symptómami ako sú únava a ospalosť.
- Znížená funkcia imunitného systému.
- Bolesti hlavy, závraty.
- Abnormálne dychové ozvy, abnormálne ozvy v hrudníku, kašeľ.
- Pocit nevoľnosti, vracanie, zápcha a hnačka.
- Kožné vyrážky, opuch, sčervenanie a bolestivosť v okolí miesta infekcie, potenie. Kožné reakcie sú väčšinou mierne až stredné a zvyčajne po niekoľkých dňoch odznejú.
- Únava, triaška, znížená chuť do jedla.
- Slabosť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 z 10 osôb)

- Opakovaný výskyt malígneho (rakovinového) ochorenia.
- Nízky počet krvných doštičiek, ktorý môže spôsobiť nezvyčajné krvácanie (napr. krvácanie nosa alebo kože).
- Nespavosť, úzkosť.
- Zvýšená tepová frekvencia, abnormálne srdcové ozvy, nízky krvný tlak, znížené zásobovanie srdcového svalu krvou.
- Plytké dýchanie, opuch pľúcneho tkaniva v dôsledku infekcie, zápal ústnej dutiny a jazyka.
- Bolesti brucha a prítomnosť nadmerného množstva plynu v žalúdku alebo črevách, väčšinou mierne zvýšenie hodnôt pečeňových testov (bilirubínu, transamináz), ktoré sa po ukončení liečby vrátia do normálu.
- Svrbenie, svrbľavé kožné vyrážky (žihľavka), sčervenanie kože a bolesť kože.
- Opuch tkanív (edém), nevoľnosť, bolesti (bolesti svalov, kĺbov a kostí).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 zo 100 osôb)

- Anémia spôsobená deštrukciou červených krviniek.
- Ospalosť, znížená citlivosť a pálenie kože, slabosť, nečinnosť, poruchy periférnych nervov, zmätenosť, zhoršená schopnosť koordinácie pohybov.
- Zápal oka.
- Bolesti hrdla.
- Zápal žíl.
- Značná strata na váhe.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 z 1 000 osôb)

- Znížená funkcia pečene.
- Znížená funkcia obličiek.
- Komplikácie spôsobené liečbou rakoviny v dôsledku rozkladu rakovinových buniek.
- Odmietavá reakcia na transfúziu krvi.
- Zvýšený počet niektorých bielych krviniek (eozinofília).
- Mŕtvica.
- Poruchy reči a prehĺtania.
- Zlyhanie srdca.
- Abnormálny srdcový rytmus.
- Neschopnosť srdca udržať adekvátnu cirkuláciu krvi.
- Obštrukcia čriev.
- Závažná alergická kožná reakcia (Stevens-Johnsonov syndróm alebo Lyellov syndróm).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 z 10 000 osôb)

- Depresia, epileptický záchvat.
- Opuch očného viečka.
- Krvná zrazenina v pľúcach.
- Zápal žľazy.
- Znížená funkcia orgánov v dôsledku vysokých množstiev telom produkovanej špecifickej látky (glykoproteínu).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LITAK

Uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Nepoužívajte LITAK po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Z mikrobiologického hľadiska, ak otvorenie nevyvoláva riziko mikrobiologickej kontaminácie, sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za uchovávanie počas používania a za podmienky skladovania zodpovedá používateľ.

Nepoužívajte LITAK, ak spozorujete, že injekčná liekovka je poškodená alebo roztok nie je číry alebo obsahuje akékoľvek čiastočky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LITAK obsahuje

- Liečivo je kladribín. Každý ml roztoku obsahuje 2 mg kladribínu. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg kladribínu v 5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, hydroxid sodný (na upravenie pH), kyselina chlorovodíková (na upravenie pH) a voda na injekciu.

Ako vyzerá LITAK a obsah balenia

LITAK je k dispozícii v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 5 ml číreho, bezfarebného injekčného roztoku.

Balenie s 1 alebo 5 injekčnými liekovkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

POKYNY NA PODÁVANIE INJEKCIE

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si podávať injekciu LITAK. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podávať si injekciu skôr, než ste boli poučení svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou. Váš lekár vám povie, koľko LITAKu potrebujete a ako často a kedy si ho máte podať. LITAK si musíte podať do tkaniva tesne pod kožou (subkutánna injekcia). Ak máte akékoľvek otázky v súvislosti s podávaním injekcie, požiadať o pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

LITAK je cytotoxický, a preto je s ním nutné zaobchádzať opatrne. Ak si LITAK nepodáva pacient sám, pri zaobchádzaní s LITAKom a jeho podávaní sa odporúča použitie jednorazových rukavíc a ochranného odevu. Ak dôjde ku kontaktu LITAKu s kožou alebo očami, postihnutý povrch ihneď opláchnite veľkým množstvom vody. Tehotné ženy sa musia vyhnúť kontaktu s LITAKom.

Čo potrebujem na podanie injekcie?

Na to, aby ste si sami podali podkožnú injekciu, budete potrebovať:

- jednu injekčnú liekovku LITAKu (alebo dve injekčné liekovky, ak musíte injikovať viac ako 5 ml),

Nepoužívajte injekčné liekovky, ktoré sú poškodené alebo obsahujú roztok, ktorý nie je číry alebo ktorý obsahuje akékoľvek častice.

- jednu sterilnú injekčnú striekačku (napr. 10 ml injekčnú striekačku typu LUER),
- jednu sterilnú injekčnú ihlu (napr. 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4”),
- tampóny namočené v alkohole,
- neprepichnuteľný obal na bezpečnú likvidáciu použitej striekačky.

Čo musím urobiť predtým, ako si podám podkožnú injekciu lieku LITAK?

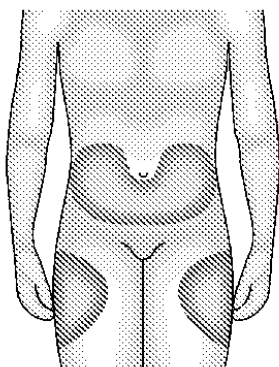
1. Pred injekciou nechajte LITAK zohriať na izbovú teplotu.
2. Dôkladne si umyte ruky.
3. Nájdite si pohodlné, dobre osvetlené miesto a uložte na dosah ruky všetko, čo potrebujete.

Ako si pripravím injekciu?

Skôr, ako si injikujete LITAK, musíte urobiť nasledovné kroky:

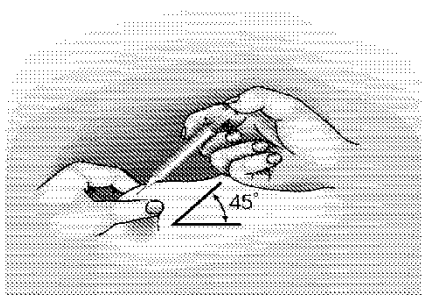
1. Odstráňte červené ochranné viečko z injekčnej liekovky lieku LITAK. Gumenú zátku injekčnej liekovky neodstraňujte. Očistite gumenú zátku injekčnej liekovky alkoholovým tampónom. Vyberte striekačku z obalu tak, aby ste sa nedotkli jej špičky. Vyberte injekčnú ihlu z obalu a pevne ju nastoknite na špičku striekačky. Odstráňte chránič ihly tak, aby ste sa ihly nedotkli.
2. Pretlačte ihlu cez gumenú zátku injekčnej liekovky a obráťte injekčnú liekovku a striekačku hore dnom. Ubezpečte sa, či je špička ihly ponorená do roztoku.
3. Vytiahnutím piestu natiahnite do striekačky správne množstvo lieku LITAK (váš lekár vám povie, koľko ml lieku LITAK si budete musieť injikovať).
4. Vytiahnite ihlu z injekčnej liekovky.
5. Uistite sa, či v striekačke nezostal vzduch: obráťte ju ihlou hore a vzduch vytlačte.
6. Presvedčite sa, či máte v striekačke potrebný objem.
7. Ihneď si podajte injekciu.

Kam si mám podať injekciu?



Tu sú znázornené najvhodnejšie miesta na podanie injekcie: horná časť stehien a brucho, s výnimkou oblasti okolo pupka. Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže použiť aj vonkajšiu stranu ramien alebo bedrá.

Ako si podám injekciu?



1. Dezinfikujte si kožu použitím tampónu namočeného v alkohole, počkajte, kým miesto uschne a uchopte kožu medzi palec a ukazovák, ale nestlačte ju.
2. Ihlu úplne zapichnete do kože v uhle asi 45°, ako je to znázornené na obrázku.
3. Jemne povytiahnite piest, aby ste sa presvedčili, že ste neprepichli žiadnu krvnú cievu. Ak v striekačke spozorujete krv, vytiahnite ihlu a opäť ju vpichnete na inom mieste.
4. Tekutinu injikujte pomaly a rovnomerne asi po dobu jednej minúty, pričom kožu neustále pridržiavajte.
5. Po injikovaní tekutiny ihlu vytiahnite.
6. Vložte striekačku do neprepichnuteľného obalu. Pre každú injekciu použite novú striekačku aj injekčnú ihlu. Injekčné liekovky sú len na jedno použitie. Každý zvyšok po použití vráťte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi na likvidáciu.

Likvidácia použitých striekačiek

Použité striekačky vložte do neprepichnuteľného obalu a uchovajte ho mimo dohľadu a dosahu detí.

Neprepichnuteľný obal zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Použité striekačky nevyhadzujte do bežného domového odpadu.

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti (PSUR) pre kladribín (okrem liekov s indikáciou sklerózy multiplex) sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o vylučovaní kladribínu do ľudského materského mlieka zastáva PRAC názor, že vylučovanie kladribínu do ľudského mlieka je prinajmenšom odôvodnenou možnosťou. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich kladribín (okrem liekov s indikáciou sklerózy multiplex) sa majú zodpovedajúcim spôsobom pozmeniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kladribín (okrem liekov s indikáciou sklerózy multiplex) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich kladribín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutí o registrácii.