

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LITAK 2 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 2 mg kladribina (2-CdA). Ena viala vsebuje 10 mg kladribina v 5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LITAK je indicirano za zdravljenje dlakavocelične levkemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom LITAK naj uvede usposobljeni zdravnik z izkušnjami pri kemoterapiji raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za zdravljenje dlakavocelične levkemije je enkratni cikel zdravila LITAK, danega s podkožnim bolusnim injiciranjem v dnevnem odmerku 0,14 mg/kg telesne mase 5 zaporednih dni.

Odstopanja od zgoraj navedenega odmerjanja niso priporočljiva.

Starejši bolniki

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene. Starejše bolnike je treba zdraviti po individualni oceni in s skrbnim spremljanjem krvne slike ter delovanja ledvic in jeter. Tveganje zahteva oceno na podlagi posameznega primera (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

Podatkov o uporabi zdravila LITAK pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni. Zdravilo LITAK je pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) ali z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter (število točk po Child-Pughu ≥ 6) kontraindiciran (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila LITAK je pri bolnikih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo LITAK je na voljo v obliki raztopine za injiciranje, pripravljene za uporabo. Priporočeni odmerek neposredno odvzamemo z injekcijsko brizgo in injiciramo v obliki podkožne bolusne injekcije brez redčenja. Zdravilo LITAK pred dajanjem vizualno preglejte, če vsebuje delce ali če je raztopina obarvana. Zdravilo LITAK pred dajanjem ogrejte na sobno temperaturo.

Samodajanje bolnika

Zdravilo LITAK si lahko bolnik da sam. Bolniku je treba dati ustrezna navodila in ga izuriti. Podrobna navodila za dajanje so v navodilu za uporabo zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje.

Bolniki mlajši od 18 let.

Zmerno do hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) ali zmerno do hudo okvarjeno delovanje jeter (število točk po Child-Pughu ≥ 6) (glej tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba drugih mielosupresivnih zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kladribin je antineoplastična in imunosupresivna učinkovina, ki lahko povzroči znatne toksične neželene učinke, kot so mielo- in imunosupresija, dolgotrajna limfocitopenija in oportunistične okužbe. Bolnike, ki jih zdravimo s kladribinom, moramo skrbno spremljati za primer pojava znakov hematoloških in nehematoloških toksičnosti.

Priporočamo posebno previdnost in skrbno vrednotenje tveganj/koristi, če razmišljamo o dajanju kladribina bolnikom s povečanim tveganjem za okužbo, očitno odpovedjo ali infiltracijo kostnega mozga, predhodnimi mielosupresivnimi zdravljenji, in tudi pri bolnikih s sumom na popuščanje delovanja ledvic in jeter ali očitnim popuščanjem delovanja ledvic in jeter. Bolnike z aktivno okužbo je treba pred prejemanjem zdravljenja s kladribinom zdraviti za predhodno okužbo. Čeprav anti-infektivne profilakse v splošnem ne priporočamo, je lahko koristna za bolnike, imunsko kompromitirane pred zdravljenjem s kladribinom, ali za bolnike s predhodno agranulocitozo.

Če se pojavi huda toksičnost, naj zdravnik razmisli o odložitvi ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom, dokler resni zapleti niso razrešeni. V primeru okužb je treba po potrebi uvesti antibiotično zdravljenje.

Priporočamo, da bolniki, ki prejemajo kladribin, dobivajo obsevane celične krvne sestavine/izdelke, da preprečimo s transfuzijo povezano *graft-versus-host* bolezen (Ta-GVHD-transfusion associated graft-versus-host disease).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri zdravljenju s kladribinom so poročali o primerih PML, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo. O PML so poročali od šest mesecev do več let po zdravljenju s kladribinom. V več primerih so poročali o povezavi z dolgotrajno limfopenijo. Zdravniki naj pri bolnikih z novimi ali poslabšanimi nevrološkimi, kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi razmislijo o diferencialni diagnostiki PML.

Predlagana diagnostika za PML vključuje nevrološko posvetovanje, magnetnoresonančno slikanje možganov in analizo cerebrospinalnega likvorja za DNA virusa JC (JCV) z verižno reakcijo s polimerazo (PCR-polymerase chain reaction) ali biopsijo možganov s preiskavo za JCV. Za JCV negativen izvid PCR ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti alternativne diagnoze, sta upravičena dodatno spremljanje in diagnostika. Bolniki s sumom na PML ne smejo prejemati nadaljnjega zdravljenja s kladribinom.

Sekundarna maligna obolenja

Kot pri drugih nukleozidnih analogih, je tudi zdravljenje s kladribinom povezano z mielosupresijo ter globoko in podaljšano imunosupresijo. Zdravljenje s temi učinkovinami je povezano s pojavom sekundarnih malignomov. Pojav sekundarnih malignomov pri bolnikih z dlakavocelično levkemijo pričakujemo. Njihova pogostnost je zelo različna, v razponu od 2 % do 21 %. Tveganje je najvišje po preteku 2 let od diagnoze z mediano med 40 in 66 meseci. Kumulativne pogostnosti sekundarnih malignomov so 5 %, 10–12 % in 13–14 % po 5, 10 oziroma 15 letih po diagnozi dlakavocelične levkemije. Po kladribinu je pojavnost sekundarnih malignomov v razponu od 0 % do 9,5 % po medianem obdobju opazovanja 2,8 do 8,5 let. Pogostnost sekundarnih malignomov po zdravljenju z zdravilom LITAK je bila 3,4 % pri vseh 232 bolnikih z dlakavocelično levkemijo, zdravljenih v 10-letnem obdobju. Najvišja pojavnost sekundarnih malignomov pri zdravilu LITAK je bila 6,5 % po medianem sledenju 8,4 let. Torej je treba bolnike, zdravljene s kladribinom, redno spremljati.

Hematološka toksičnost

V prvem mesecu po zdravljenju je zavrtje delovanja kostnega mozga najbolj opazno, morda bodo potrebne celo transfuzije eritrocitov ali trombocitov. Bolnike s simptomi zavrtja delovanja kostnega mozga je treba zdraviti previdno, ker moramo predvideti nadaljnje zavrtje delovanja kostnega mozga. Tveganja in koristi zdravljenja je treba skrbno ovrednotiti pri bolnikih z aktivnimi okužbami ali s sumom na okužbo. Tveganje hude mielotoksičnosti in dolgotrajne imunosupresije je povečano pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga, povezano z boleznijo, ali predhodnim mielosupresivnim zdravljenjem. V takih primerih je potrebno znižanje odmerka in redno spremljanje bolnika. Pancitopenija je običajno obrnljiva, jakost aplazije kostnega mozga pa je odvisna od odmerka. Med zdravljenjem in 6 mesecev po zdravljenju s kladribinom pričakujemo povišano pojavnost oportunističnih okužb. Za odkrivanje možnih neželenih učinkov in posledičnih zapletov (anemija, nevtropenija, trombocitopenija, okužbe, hemoliza ali krvavitve) ter za nadzor hematološkega okrevanja je nujno skrbno in redno spremljanje koncentracij krvnih celic periferne krvi med zdravljenjem s kladribinom in 2 do 4 mesece po njem. Zvišana telesna temperatura neznanega izvora se pogosto pojavlja pri bolnikih, zdravljenih zaradi dlakavocelične levkemije, in se kaže predvsem v prvih 4 tednih zdravljenja. Izvor febrilnih dogodkov je treba raziskati z ustreznimi laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami. Manj kot tretjina febrilnih dogodkov je povezanih z dokumentirano okužbo. V primeru zvišane telesne temperature, povezane z okužbami ali agranulocitozo, je indicirano antibiotično zdravljenje.

Okvara delovanja ledvic in jeter

O uporabi zdravila LITAK pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni podatkov. Klinične izkušnje so zelo omejene, varnost zdravila LITAK pri teh bolnikih ni zadostno ugotovljena (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Za vse bolnike, zdravljene z zdravilom LITAK, se priporoča periodično ocenjevanje delovanja ledvic in jeter, kot je klinično indicirano.

Starejši bolniki

Starejše bolnike je treba zdraviti po individualni oceni in s skrbnim spremljanjem krvne slike ter delovanja ledvic in jeter. Tveganje zahteva oceno na podlagi posameznega primera (glejte poglavje 4.2).

Preprečevanje sindroma tumorskega razpada

Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom moramo uvesti preventivno zdravljenje z alopurinolom za nadzor serumskih koncentracij sečne kisline, skupaj z zadostno ali povečano hidracijo, 24 ur pred začetkom kemoterapije. Priporočamo dnevni peroralni odmerek 100 mg alopurinola za obdobje 2 tednov. V primeru kopičenja serumske sečne kisline nad normalnim razponom lahko odmerek alopurinola zvišamo na 300 mg/dan.

Plodnost

Moškim, zdravljenim s kladribinom, je treba odsvetovati spočetje otroka do 6 mesecev po zdravljenju. Priporočeno je, da si poiščejo svetovanje o kriokonservaciji sperme pred zdravljenjem zaradi možnosti neplodnosti kot posledice zdravljenja s kladribinom (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možnega povečanja hematološke toksičnosti in zaviranja delovanja kostnega mozga kladribina ne smemo uporabljati sočasno z drugimi mielosupresivnimi zdravili. Vpliva kladribina na aktivnost drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe niso opazili in vitro (npr. doksorubicin, vinkristin, citarabin, ciklofosfamid) ter in vivo. Vendar pa je in vitro študija pokazala navzkrižno odpornost med kladribinom in nitroiperitom (klormetinom); za citarabin je en avtor opisal in vivo navzkrižno reakcijo brez izgube aktivnosti.

Zaradi podobne znotrajcelične presnove se lahko pojavi navzkrižna odpornost z drugimi nukleozidnimi analogi, kot sta fludarabin ali 2'-deoksikoformicin. Zato ne priporočamo sočasnega dajanja nukleozidnih analogov s kladribinom.

Za kortikosteroide so pokazali, da povečajo tveganje za hude okužbe, če jih uporabljamo v kombinaciji s kladribinom in jih ne smemo dajati sočasno s kladribinom.

Ker lahko pričakujemo medsebojna delovanja z zdravili, ki so podvržena znotrajcelični fosforilaciji, kot so protivirusne učinkovine, ali z zaviralci privzema adenoze, njihova sočasna uporaba s kladribinom ni priporočena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kladribin povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih ter *in vitro* študije s humanimi celičnimi linijami so pokazale teratogenost in mutagenost kladribina. Kladribin je v nosečnosti kontraindiciran.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s kladribinom in še šest mesecev po zadnjem odmerku kladribina. V primeru zanositve v času zdravljenja s kladribinom moramo žensko obvestiti o možnem tveganju za plod.

Dojenje

Omejeni podatki iz poročil o primerih so pokazali, da se kladribin izloča v materino mleko. Količina še ni natančno določena. Zaradi možnosti za resne neželene učinke pri dojenčkih je dojenje v času zdravljenja s kladribinom in še šest mesecev po zadnjem odmerku kladribina kontraindicirano.

Plodnost

Učinkov kladribina na plodnost pri živalih niso preučevali. Vendar pa je študija toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* pokazala, da kladribin zavira dozorevanje hitro nastajajočih celic, vključujoč testikularne celice. Učinek na plodnost pri človeku ni znan. Za zdravila z delovanjem na novotvorbe, kot je kladribin, ki motijo tvorbo DNA, RNA in beljakovin, bi lahko pričakovali, da imajo neželene učinke na gametogenezo pri človeku (glejte poglavje 5.3).

Moškim, zdravljenim s kladribinom, je treba odsvetovati spočetje otroka do 6 mesecev po zdravljenju. Priporočeno je, da si poiščejo svetovanje o kriokonservaciji sperme pred zdravljenjem zaradi možnosti neplodnosti kot posledice zdravljenja s kladribinom (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo LITAK ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru, da se pojavijo nekateri neželeni učinki z možnim vplivom na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (npr. zelo pogosta omotičnost ali zaspanost, ki se lahko pojavi zaradi anemije, kar je zelo pogosto), je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zelo pogosti neželeni učinki, opažani v treh najpomembnejših kliničnih preskušanjih s kladribinom pri 279 bolnikih, zdravljenih za različne indikacije, ter pri 62 bolnikih z dlakavocelično levkemijo (DCL), so bili mielosupresija, posebno huda nevtropenija (41 % (113/279), DCL 98 % (61/62)), huda trombocitopenija (21 % (58/279), DCL 50 % (31/62)) in huda anemija (14 % (21/150), DCL 55 % (34/62)), pa tudi huda imunosupresija/limfopenija (63 % (176/279), DCL 95 % (59/62)), okužbe (39 % (110/279), DCL 58 % (36/62)) ter zvišana telesna temperatura (do 64 %).

Zvišana telesna temperatura z negativnimi kulturami po zdravljenju s kladribinom se pojavlja pri 10–40 % bolnikov z dlakavocelično levkemijo in jo le redko opažamo pri bolnikih z drugimi neoplastičnimi motnjami. Kožne izpuščaje (2–31 %) opisujejo predvsem pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo izpuščaj (antibiotiki oziroma alopurinol). Med zdravljenjem s kladribinom so poročali o neželenih učinkih v prebavilih, kot so slabost (5–28 %), bruhanje (1–13 %) in diareja (3–12 %), pa tudi utrujenost (2–48 %), glavobol (1–23 %) in zmanjšan apetit (1–22 %). Ni verjetno, da bi kladribin povzročil izpadanje las. Blago in prehodno izpadanje las za nekaj dni so med zdravljenjem opažali pri 4/523 bolnikov, vendar tega niso mogli jasno povezati s kladribinom.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so naštet v spodnji preglednici in razvrščeni po pogostnosti in organskih razredih. Pogostnosti so določene kot sledi: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1000 do < 1/100), redki (> 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Za resnost glejte besedilo pod preglednico.

Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti: okužbe * (npr. pljučnica *, septikemija *)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti: sekundarni malignomi * Redki: sindrom tumorskega razpada
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: pancitopenija/mielosupresija *, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, limfopenija Občasni: hemolitična anemija * Redki: hipereozinofilija Zelo redki: amiloidoza
Bolezni imunskega sistema	Zelo pogosti: imunosupresija * Redki: bolezen <i>graft-versus-host</i> *
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti: zmanjšan apetit Občasni: kaheksija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti: glavobol, omotica Pogosti: nespečnost, tesnoba Občasni: zaspanost, parestezije, letargija, polinevropatija, zmedenost, ataksija Redki: apopleksija, nevrološke motnje govora in požiranja Zelo redki: depresija, epileptični napad
Očesne bolezni	Občasni: konjunktivitis Zelo redki: blefaritis
Srčne bolezni	Pogosti: tahikardija, srčni šum, hipotenzija, epistaksa, ishemija miokarda * Redki: srčno popuščanje, atrijska fibrilacija, dekompenzacija srca
Žilne bolezni	Zelo pogosti: purpura Pogosti: petehija, krvavitve * Občasni: flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti: nenormalni dihalni zvoki, nenormalni zvoki nad prsnim košem, kašelj Pogosti: zadihanost, pljučni intersticijski infiltrati večinoma infekcijske etiologije, mukozitis Občasni: faringitis Zelo redki: pljučna embolija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: slabost, bruhanje, zaprtje, diareja Pogosti: bolečine v prebavilih, flatulenca Redki: ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: reverzibilna, večinoma blaga zvišanja vrednosti bilirubina in transaminaz Redki: odpoved jeter Zelo redki: holecistitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti: izpuščaj, omejen eksantem, čezmerno znojenje Pogosti: srbenje, bolečine na koži, eritem, urtikarija Redki: Stevens-Johnsonov sindrom/Lyellov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: mialgija, artralgiya, artritis, kostna bolečina
Bolezni sečil	Redki: odpoved ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, utrujenost, mrazjenje, astenija Pogosti: edem, izčrpanost, bolečine

* glej opisno poglavje spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Nehematološki neželeni učinki so v splošnem blagi do zmerni. Zdravljenje slabosti z antiemetiki običajno ni potrebno. Neželeni učinki, povezani s kožo in podkožjem, so večinoma blagi do zmerni in prehodni, običajno izzvenijo v cikličnem intervalu 30 dni.

Krvna slika

Ker imajo bolniki ob odkritju aktivne dlakavocelične levkemije večinoma nizke koncentracije krvnih celic, posebno nevtrofilcev, ima več kot 90 % primerov prehodne hude nevtropenije ($< 1,0 \times 10^9/l$). Uporaba hematopoetskih rastnih faktorjev ne izboljša popravljanja koncentracij nevtrofilcev niti ne zniža pojavnosti zvišane telesne temperature. Pri približno 20 % do 30 % vseh bolnikov opazimo hude trombocitopenije ($< 50 \times 10^9/l$). Pričakujemo limfocitopenijo, trajajočo več mesecev, in imunosupresijo s povečanim tveganjem za okužbe. Popravljanje koncentracij citotoksičnih T-limfocitov in naravnih celic ubijalk se pojavi v 3 do 12 mesecih. Popolna poprava T celic-pomagalk in B-limfocitov je odložena do 2 leti. Kladribin povzroči hudo in podaljšano znižanje koncentracij CD4+ in CD8+ T-limfocitov. Trenutno ni izkušenj v zvezi z možnimi dolgotrajnimi posledicami te imunosupresije.

Okužbe

Poročali so o redkih hudih dolgotrajnih limfocitopenijah, ki pa jih ne moremo povezovati s poznimi zapleti zaradi okužbe. Zelo pogosti hudi zapleti, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, so oportunistične okužbe (npr. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, herpes virusi, citomegalovirus in atipična mikobakterija). Pri štiridesetih odstotkih bolnikov, zdravljenih z zdravilom LITAK v odmerku 0,7 mg/kg telesne mase na cikel, so se pojavile okužbe. Te so bile v povprečju hujše kot okužbe pri 27 % vseh bolnikov, ki so prejeli znižani odmerek 0,5 mg/kg telesne mase na cikel. Triinštirideset odstotkov bolnikov z dlakavocelično levkemijo je imelo ob standardnem režimu odmerjanja zaplete zaradi okužbe. Eno tretjino teh okužb so predstavljale hude okužbe (npr. septikemija, pljučnica). Poročali so o vsaj o 10 primerih akutne avtoimune hemolitične anemije. Vse bolnike so uspešno zdravili s kortikosteroidi.

Redki resni neželeni učinki

Resni neželeni učinki, kot je ileus, hudo odpovedovanje jeter, odpoved ledvic, odpoved srca, atrijska fibrilacija, dekompenzacija srca, apopleksija, nevrološke motnje govora in požiranja, sindrom tumorskega razpada z akutno ledvično odpovedjo, s transfuzijo povezana bolezen *graft-versus-host*, Stevens-Johnsonov sindrom/Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza), hemolitična anemija, hipereozinofilija (z eritematoznim izpuščajem kože, srbenjem in edemom obraza) so redki.

Smrtni izid

Večina smrti, povezanih z zdravilom, je posledica zapletov zaradi okužbe. Nadaljnji redki primeri s smrtnim izidom, o katerih so poročali v povezavi s kemoterapijo z zdravilom LITAK, so bili sekundarni malignomi, cerebro- in kardiovaskularni infarkti, bolezen *graft-versus-host*, povzročena z večkratnimi transfuzijami neobsevane krvi, kot tudi sindrom tumorskega razpada s hiperurikemijo, presnovno acidozo ter akutna ledvična odpoved.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pogosto opaženi simptomi prevelikega odmerjanja so siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, hudo zavrtje delovanja kostnega mozga (vključujoč anemijo, trombocitopenijo, levkopenijo in agranulocitozo), akutna ledvična odpoved, pa tudi ireverzibilna nevrološka toksičnost (paraparezo/kvadriparezo), Guillain-Barréjev sindrom in Brown-Séquardov sindrom. Pri posameznih bolnikih, zdravljenih v odmerku, ki je bil ≥ 4 -krat višji kot priporočeni režim zdravljenja za dlakavocelično levkemijo, so opisovali akutno, ireverzibilno nevro- in nefrotoksičnost.

Specifičnega antidota ni. Indicirano zdravljenje za preveliko odmerjanje kladribina so takojšnja prekinitev zdravljenja, skrbno opazovanje in uvedba ustreznih podpornih ukrepov (transfuzije krvi, dializa, hemofiltracija, zdravljenje proti okužbi, itd.). Bolnike, ki so prejeli preveliki odmerek kladribina, je treba hematološko spremljati vsaj štiri tedne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01BB04

Kladribin je purinski nukleozidni analog, ki deluje kot zaviralec celične presnove. Ena sama substitucija vodika za klor na mestu 2 razlikuje kladribin od svojega naravnega dvojnika 2'-deoksiadenozina in tvori molekulo, odporno proti deaminaciji z adenozijsko deaminazo.

Mehanizem delovanja

Kladribin je predzdravilo, ki ga celice po parenteralnem dajanju hitro privzamejo, znotrajcelično se fosforilira v aktivni nukleotid 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) z deoksicitidinsko kinazo (dCK). Predvsem v celicah z visoko aktivnostjo dCK in nizko aktivnostjo deoksikinukleotidaze, posebno v limfocitih in drugih hematopoetskih celicah, opazamo kopičenje aktivne CdATP. Citotoksičnost kladribina je odvisna od odmerka. Videti je, da nehematološka tkiva niso prizadeta, kar razlaga nizko pojavnost nehematopoetske toksičnosti kladribina.

Za razliko od drugih nukleozidnih analogov je kladribin toksičen v hitro proliferirajočih kot tudi mirujočih celicah. V celičnih linijah trdnih tumorjev niso opazali nobenega citotoksičnega učinka kladribina. Mehanizem delovanja kladribina pripisujemo vgrajevanju CdATP v verige DNA: tvorba nove DNA v delečih se celicah je onemogočena, zavrt je tudi mehanizem popravljanja DNA, kar povzroči kopičenje prelomov verige DNA in znižanje koncentracij NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) in ATP tudi v mirujočih celicah. Poleg tega CdATP zavira ribonukleotidno reduktazo, encim, odgovoren za pretvorbo ribonukleotidov v deoksiribonukleotide. Do celične smrti pride zaradi pomanjkanja energije in apoptoze.

Klinična učinkovitost

V kliničnih preskušanjih s podkožno uporabo zdravila LITAK so zdravili 63 bolnikov z dlakavocelično levkemijo (33 na novo diagnosticiranih bolnikov in 30 bolnikov s ponovitvijo ali napredovanjem bolezni). Celokupna stopnja odziva je bila 97 % z dolgotrajno remisijo, pri čemer je 73 % bolnikov doseglo popolno remisijo po štirih letih spremljanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kladribin izkazuje popolno biološko razpoložljivost po parenteralnem dajanju; povprečna površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) je primerljiva po neprekinjeni ali intermitentni 2-urni intravenski infuziji in po subkutanem injiciranju.

Porazdelitev

Po subkutanem bolusnem injiciranju odmerka 0,14 mg/kg kladribina je $C_{\max}$ 91 ng/ml dosežena po povprečno samo 20 minutah. V drugi študiji, kjer so uporabljali odmerek 0,10 mg/kg telesne mase/dan, je bila najvišja plazemska koncentracija $C_{\max}$ po neprekinjeni intravenski infuziji 5,1 ng/ml ($t_{\max}$: 12 ur) v primerjavi z 51 ng/ml po subkutanem bolusnem injiciranju ($t_{\max}$: 25 minut).

Znotrajcelična koncentracija kladribina presega njegovo plazemsko koncentracijo za 128- do 375-krat.

Povprečni volumen porazdelitve kladribina je 9,2 l/kg. Plazemska vezava kladribina na beljakovine je povprečno 25 % s širokim razponom razlikovanja med posamezniki (5–50 %).

Biotransformacija

Predzdravilo kladribin se presnavlja znotrajcelično, predvsem z deoksicitidinsko kinazo, v 2-klorodeoksiadenozin-5'-monofosfat, ki se nadalje fosforilira v difosfat z nukleozidno monofosfatno kinazo in v aktivni presnovek 2-klorodeoksiadenozin-5'-trifosfat (CdATP) z nukleozidno difosfatno kinazo.

Izločanje

Farmakokinetične študije pri človeku so pokazale, da krivulja plazemske koncentracije kladribina ustreza modelu z 2 ali 3 razdelki z α - in β -razpolovnimi časi povprečno 35 minut oziroma 6,7 ur. Bieksponentni padec serumske koncentracije kladribina po subkutani bolusni injekciji je primerljiv z eliminacijskimi spremenljivkami po 2-urni intravenski infuziji z začetnim in terminalnim razpolovnim časom približno 2 uri oziroma 11 ur. Znotrajcelični retencijski čas kladribinovitih nukleotidov *in vivo* je jasno podaljšan v primerjavi z retencijskim časom v plazmi: v levkemičnih celicah so izmerili razpolovne čase $t_{1/2}$ ob začetku 15 ur in kasneje več kot 30 ur.

Kladribin se izloča predvsem preko ledvic. Ledvično izločanje nepresnovljenega kladribina se pojavi v 24 urah in predstavlja 15 % oziroma 18 % odmerka po 2-urni intravenskem oziroma subkutanem dajanju. Usoda preostanka ni znana. Povprečni plazemski očistek je 794 ml/min po intravenski infuziji in 814 ml/min po subkutani bolusni injekciji v odmerku 0,10 mg/kg telesne mase/dan.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

O uporabi kladribina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni nobenih študij (glej tudi poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Klinične izkušnje so zelo omejene, varnost zdravila LITAK pri teh bolnikih ni zadostno ugotovljena. Zdravilo LITAK je pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporabe zdravila LITAK pri otrocih niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Izkušanje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene. Starejše bolnike zdravimo po individualni oceni in s skrbnim spremljanjem krvne slike ter ledvičnega in jetrnega delovanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kladribin je zmerno akutno toksičen za miši, z LD_{50} 150 mg/kg pri intraperitonealnem dajanju.

V študijah neprekinjene 7- do 14-dnevne intravenske infuzije pri opicah *Cynomolgus* so bili tarčni organi imunski sistem ($\geq 0,3$ mg/kg/dan), kostni mozeg, koža, sluznice, živčevje in moda ($\geq 0,6$ mg/kg/dan) ter ledvice (≥ 1 mg/kg/dan). Če niso bili smrtni, je za večino ali vse od teh učinkov kazalo, da bodo po prenehanju izpostavljanja počasi reverzibilni.

Kladribin je teratogen pri miših (v odmerkih od 1,5–3,0 mg/kg/dan, danih na dneve gestacije 6–15). Učinke na zakostenevanje prsnice so opazali pri 1,5 in 3,0 mg/kg/dan. Pri odmerku 3,0 mg/kg/dan so opazali povečane resorpcije, zmanjšano število živih potomcev, znižane telesne mase plodov in povečano pojavnost malformacij glave, trupa in okončin ploda. Pri kuncih je kladribin teratogen v odmerkih 3,0 mg/kg/dan (danih na dneve gestacije 7–19). Pri tem odmerjanju so opazali hude anomalije okončin, pa tudi značilno znižanje povprečne telesne mase ploda. Zmanjšano zakostenevanje so opazali pri 1,0 mg/kg/dan.

Kancerogeneze/mutageneza

Dolgotrajnih študij pri živalih, da bi ovrednotili kancerogeni potencial kladribina, niso opravili. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti kancerogenega tveganja kladribina za človeka.

Kladribin je citotoksično zdravilo, ki je mutageno za sesalske celice v kulturah. Kladribin se vgradi v verige DNA in zavira tvorbo in popravljanje DNA. Izpostavljanje kladribinu povzroči fragmentacijo DNA in smrt celice v različnih normalnih in levkemičnih celicah ter celičnih linijah v koncentracijah od 5 nM do 20 µM.

Plodnost

Učinkov kladribina na plodnost pri živalih niso preučevali. Vendar pa je študija toksičnosti pri opicah *Cynomolgus* pokazala, da kladribin zavira dozorevanje hitro nastajajočih celic, vključujoč testikularne celice. Učinek na plodnost pri človeku ni znan. Za zdravila z delovanjem na novotvorbe, kot je kladribin, ki motijo tvorbo DNA, RNA in beljakovin, bi lahko pričakovali, da imajo neželene učinke na gametogenezo pri človeku (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila LITAK ne smete mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metode odpiranja preprečijo mikrobiološko kontaminacijo. Če ga ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom (bromobutil) in "flip-off" aluminijasto zaporko.

Pakiranje vsebujejo 1 ali 5 vial, od katerih vsaka vsebuje 5 ml raztopine. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabljati je treba postopke za ustrezno ravnanje in odlaganje zdravil z delovanjem na novotvorbe. S citotoksičnimi zdravili je treba ravnati previdno. Nosečnice naj se stiku izogibajo.

Pri ravnanju in dajanju zdravila LITAK priporočamo uporabo rokavic za enkratno uporabo in zaščitnih oblačil. V kolikor pride zdravilo LITAK v stik s kožo ali sluznicami, področje nemudoma sperite z obilnimi količinami vode.

Videz parenteralnih zdravil je treba pred dajanjem vizualno pregledati, da ugotovite morebitne trdne delce in spremembo barve.

Viale so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/275/001

EU/1/04/275/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14/04/2004

Datum zadnjega podaljšanja: 27/03/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PAKIRANJE Z 1 VIALO)****1. IME ZDRAVILA**

LITAK 2 mg/ml raztopina za injiciranje
kladribin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 2 mg kladribina
10 mg/5 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, natrijev hidroksid (za prilagajanje pH), klorovodikovo kislino (za prilagajanje pH) in vodo za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala, ki vsebuje 5 ml raztopine za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično. Posebna navodila za ravnanje (glej navodilo za uporabo).

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/275/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PAKIRANJE S 5 VIALAMI)****1. IME ZDRAVILA**

LITAK 2 mg/ml raztopina za injiciranje
kladribin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 2 mg kladribina
10 mg/5 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, natrijev hidroksid (za prilagajanje pH), klorovodikovo kislino (za prilagajanje pH) in vodo za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 vial, od katerih vsaka vsebuje 5 ml raztopine za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično. Posebna navodila za ravnanje (glej navodilo za uporabo).

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/275/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

LITAK 2 mg/ml raztopina za injiciranje
kladribin
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

LITAK 2 mg/ml raztopina za injiciranje kladribin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LITAK in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LITAK
3. Kako uporabljati zdravilo LITAK
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LITAK
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LITAK in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo LITAK vsebuje učinkovino kladribin. Kladribin je citostatično zdravilo. Vpliva na rast malignih (rakavih) belih krvničk, ki se pojavljajo pri dlakavocelični levkemiji. Zdravilo LITAK se uporablja za zdravljenje te bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo LITAK

Ne uporabljajte zdravila LITAK

- če ste alergični na kladribin ali katero koli sestavino zdravila LITAK (navedeno v poglavju 6),
- če ste noseči ali dojite,
- če ste mlajši od 18 let,
- če imate zmerno do hudo okvarjeno delovanje ledvic ali jeter,
- če jemljete druga zdravila, ki vplivajo na nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu (mielosupresija).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LITAK se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če se kadar koli med zdravljenjem ali po njem pojavi kaj od naslednjega, o tem **takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**:

zamegljen vid, izguba vida ali dvojni vid, težave pri govorjenju, oslabeledost roke ali noge, sprememba načina hoje ali težave z ravnotežjem, dolgotrajna otrplost, zmanjšano zaznavanje ali izguba zaznavanja, izguba spomina ali zmedenost. Kar koli od naštetega je lahko simptom **resne in potencialno smrtne možganske bolezni**, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Če ste imeli te simptome pred začetkom zdravljenja s kladribinom, o kakršni koli spremembi simptomov **obvestite zdravnika**.

Povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli:

- težave z jetri ali ledvicami
- **okužbe**
 - če imate okužbo, jo je treba pozdraviti, preden začnete uporabljati zdravilo LITAK.
 - če opazite kakršne koli znake okužbe (kot so gripi podobni simptomi ali zvišana telesna temperatura) med zdravljenjem z zdravilom LITAK ali po njem, morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.
- zvišano telesno temperaturo

Pred zdravljenjem z zdravilom LITAK in med njim boste imeli redne preiskave krvi s katerimi bodo preverili ali je varno, da nadaljujete z vašim zdravljenjem. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da boste prejeli transfuzije krvi za izboljšanje ravni vaših krvnih celic. Dodatno bodo preverjali pravilno delovanje vaših jeter in ledvic.

Če želite spočeti otroka, to povejte svojemu zdravniku pred začetkom zdravljenja z zdravilom LITAK. Med zdravljenjem z zdravilom LITAK in do 6 mesecev po zdravljenju z njim ne smete spočeti otroka. Vaš zdravnik vam bo morda svetoval o možnosti shranjevanja globoko zmrznjene sperme (kriokonservacija).

Druga zdravila in zdravilo LITAK

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnika še zlasti obvestite, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo:

- kortikosteroide, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje vnetij
- protivirusna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje virusnih okužb

Zdravila LITAK ne smete uporabljati z drugimi zdravili, ki vplivajo na nastajanje belih krvnih celic v kostnem mozgu (mielosupresija).

Nosečnost in dojenje

Zdravila LITAK ne smete uporabljati, če ste noseči. Med zdravljenjem in vsaj še šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila LITAK morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če zanosite med zdravljenjem, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom LITAK in vsaj še šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila LITAK ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo LITAK ima velik vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se počutite zaspane, kar se lahko zgodi zaradi nizkega števila rdečih krvnih celic kot posledica zdravljenja z zdravilom LITAK, ali omotične, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo LITAK

Pri uporabi zdravila LITAK natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vaš zdravnik bo izračunal vaš odmerek na podlagi vaše telesne mase in vam podrobno razložil časovni razpored zdravljenja. Priporočen dnevni odmerek je 0,14 mg na kg telesne mase na dan pet zaporednih dni (enkratni potek zdravljenja).

Zdravilo LITAK je treba injicirati pod kožo (subkutano injiciranje), vsak dan ob približno enakem času. Če si zdravilo LITAK injicirate sami, vas mora najprej ustrezno poučiti zdravnik ali medicinska sestra. Podrobna navodila za injiciranje so na koncu teh navodil.

Morda boste prejeli tudi dodatno zdravilo, ki vsebuje učinkovino alopurino, da se zmanjša presežek sečne kisline.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila LITAK, kot bi smeli

V primeru, da ste si injicirali nepravilni odmerek, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo LITAK

Ne injicirajte si dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če izpustite injiciranje enega odmerka, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo LITAK neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Svojega zdravnika nemudoma obvestite, če se med zdravljenjem z zdravilom LITAK ali po njem pojavi kaj od naslednjega:

- kakršni koli znaki okužbe (kot so gripi podobni simptomi)
- zvišana telesna temperatura

Ponavljajočega se pojava maligne (rakave) bolezni ni mogoče izključiti. To pomeni, da je tveganje, da se pri vas v prihodnje razvije maligna bolezen, nekoliko višje kot pri zdravih ljudeh. To rahlo zvišano tveganje je lahko posledica dlakavocelične levkemije ali terapij, s katerimi so bolezen zdravili, vključno z zdravilom LITAK.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe
- zvišana telesna temperatura
- nizko število nekaterih belih krvnih celic (nevtrofilcev in limfocitov) ter trombocitov pri krvnih testih
- nizko število rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči anemijo s simptomi kot sta utrujenost in zaspanost.
- zmanjšano delovanje imunskega sistema telesa
- glavobol, omotičnost
- nenormalni dihalni zvoki, nenormalni zvoki nad prsnim košem, kašelj
- siljenje na bruhanje, bruhanje, zaprtje, diareja
- kožni izpuščaj (osip), oteklost, rdečica in bolečine na mestu injiciranja, znojenje. Kožne reakcije so običajno blage do zmerne in izzvenijo v nekaj dneh.
- utrujenost, mrazenje, zmanjšan apetit
- oslabeledost

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- ponovni pojav malignega (rakavega) obolenja
- nizko število trombocitov, kar lahko povzroči neobičajne krvavitve (na primer krvavitve iz nosa ali kože)
- nespečnost, anksioznost
- povečan srčni utrip, nenormalni srčni šumi, nizek krvni tlak, zmanjšana oskrba krvi v srčno mišico
- zasoplost, oteklost pljučnega tkiva zaradi okužbe, vnetje ust in jezika
- bolečine v trebuhu in pretirana prisotnost plinov v trebuhu ali črevesju, najpogosteje blago zvišanje laboratorijskih testov jetrnih vrednosti (bilirubin, transaminaze), ki se po zdravljenju vrnejo na normalno
- srbenje, srbeči kožni izpuščaj (urtikarija), pordelost kože in bolečine kože
- oteklost tkiva (edem), slabo počutje, bolečine (bolečine mišic, sklepov in kosti)

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 do 100 bolnikih)

- anemija zaradi uničenja rdečih krvnih celic
- zaspanost, otrplost in mravljinčenje kože, šibkost, neaktivnost, motnje perifernega živčevja, zmedenost, slabša sposobnost koordiniranih gibov
- vnetje oči
- vnetje grla
- vnetje žile
- velika izguba telesne mase

Redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 do 1000 bolnikih)

- zmanjšano delovanje jeter
- zmanjšano delovanje ledvic
- zapleti zaradi zdravljenja raka pri razkroju rakavih celic
- zavrnitveni odziv na transfuzijo krvi
- zvečano število nekaterih belih krvnih celic (eozinofilcev).
- kap
- motnje govora in požiranja
- srčno popuščanje
- nenormalni srčni ritem
- nezmožnost srca vzdrževati primeren krvni obtok
- obstrukcija črevesja
- hude alergijske kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom ali Lyellov sindrom)

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 000 bolnikov)

- depresija, epileptični napad
- oteklost veke
- krvni strdek v pljučih
- vnetje žolčnika
- zmanjšano delovanje organov zaradi visokih količin določene snovi, ki jo proizvaja telo (glikoproteina)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LITAKA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravila LITAK ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki vial in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metode odpiranja preprečijo mikrobiološko kontaminacijo. Če ga ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik.

Ne uporabljajte zdravila LITAK, če opazite, da je viala poškodovana ali da raztopina ni bistra ali vsebuje kakršne koli delce.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LITAK

- Učinkovina je kladribin. En ml raztopine vsebuje 2 mg kladribina. Ena viala vsebuje 10 mg kladribina in 5 ml raztopine.
- Druge sestavine so natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila LITAK in vsebina pakiranja

Zdravilo LITAK je na voljo v steklenih vialah, ki vsebujejo 5 ml bistre, brezbarvne raztopine za injiciranje. Velikost pakiranja je 1 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA INJICIRANJE

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako dati injekcijo zdravila LITAK. Pomembno je, da si ne poskušate dati injekcije, razen če vas o tem ni poučil vaš zdravnik ali medicinska sestra. Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila LITAK potrebujete in kako pogosto in kdaj si ga morate sami injicirati. Zdravilo LITAK si injicirajte v tkivo tik pod kožo (subkutana injekcija). Če imate kakršna koli vprašanja v zvezi z dajanjem injekcije, prosimo, vprašajte svojega zdravnika ali medicinsko sestro za pomoč.

Zdravilo LITAK je citotoksično, zato morate z njim ravnati previdno. Če si zdravila LITAK ne daje bolnik sam, se za ravnanje in dajanje zdravila LITAK priporoča uporaba rokavic za enkratno uporabo in zaščitnih oblačil. Če pride zdravilo LITAK v stik s kožo ali očmi, začnite prizadeto površino takoj spirati z obilnimi količinami vode. Nosečnice se morajo stiku z zdravilom LITAK izogniti.

Kaj potrebujem za injekcijo?

Če si želite sami podkožno injicirati zdravilo, potrebujete:

- eno vialo zdravila LITAK (ali dve viali, če si morate injicirati več kot 5 ml)

Ne uporabljajte vial, ki so poškodovane, ali če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje kakršne koli delce.

- eno sterilno brizgo (npr. 10 ml LUER brizgo),
- eno sterilno injekcijsko iglo (npr. 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾’’),
- alkoholne blazinice,
- vsebnik, odporen proti vbodom, za varno odlaganje uporabljene brizge.

Kaj moram narediti, preden si podkožno injiciram zdravilo LITAK?

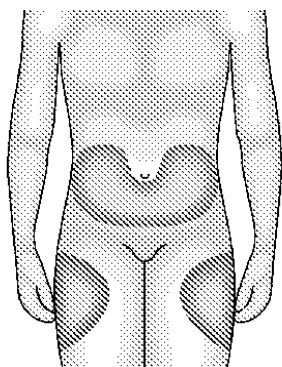
1. Pred injekcijo pustite, da se zdravilo LITAK ogreje na sobno temperaturo.
2. Temeljito si umijte roke.
3. Poiščite udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar potrebujete, tako da bo v dosegu roke.

Kako pripravim injekcijo?

Pred injiciranjem zdravila LITAK morate narediti sledeče:

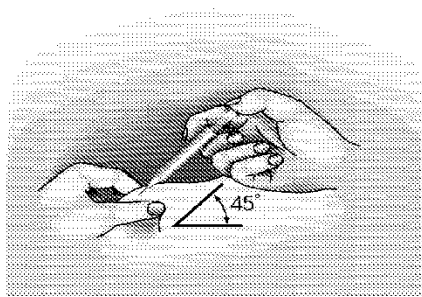
1. Z viala zdravila LITAK snemite rdečo zaščitno zaporko. Ne snemite gumijastega zamaška viala. Gumijasti vrh viala očistite z alkoholno blazinico. Brizgo vzemite iz ovitka, ne da bi se dotaknili konice brizge. Iz ovitka vzemite injekcijsko iglo in jo trdno pritrdite na konico brizge. Snemite zaščito igle, ne da bi se igle dotaknili.
2. Iglo potisnite skozi gumijasti zamašek viala in obrnite vialo z brizgo na glavo. Preverite, da je konica igle v raztopini.
3. Potegnite pravilno prostornino zdravila LITAK v brizgo tako, da izvlečete bat (vaš zdravnik vam bo povedal, koliko ml zdravila LITAK si morate injicirati).
4. Iglo izvlecite iz viala.
5. Preverite, da v brizgi ni zraka: brizgo obrnite z iglo navzgor in iztisnite zrak ven.
6. Preverite, da imate pravo prostornino.
7. Takoj injicirajte.

Kam naj si dam mojo injekcijo?



Tukaj so prikazana najbolj ustrezna mesta za injiciranje sebi: zgornji del stegen in trebuh, razen področja okrog popka. Če vam injicira kdo drug, lahko injicira tudi v zunanjo površino nadlakta ali v zadnjico.

Kako si dam mojo injekcijo?



1. Kožo razkužite z uporabo alkoholne blazinice, počakajte, da se področje posuši, in s palcem in kazalcem naredite kožno gubo, ne da bi kožo stiskali.
2. Iglo vbodite v kožo do konca pod kotom približno 45°, kot je prikazano na sliki.
3. Rahlo potegnite za bat, da preverite, da niste vbodli v krvno žilo. Če v brizgi zagledate kri, iglo izvlecite in jo vbodite drugam.
4. Tekočino počasi in enakomerno injicirajte približno eno minuto, koža ves čas držite v kožni gubi.
5. Po injiciranju tekočine iglo izvlecite.
6. Uporabljeno brizgo odložite v vsebnik, odporen proti vbodom. Za vsako injiciranje uporabite novo brizgo in injekcijsko iglo. Viale so namenjene samo enkratni uporabi. Morebitno neuporabljeno vsebino vrnite vašemu zdravniku ali farmacevtu, da jo bodo pravilno zavrgli.

Odlaganje uporabljenih brizg

Uporabljene brizge odlagajte v vsebnik, odporen proti vbodom, in ga shranjujte nedosegljivega otrokom.

Vsebnik, odporen proti vbodom, odstranite v skladu z navodili vašega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

Uporabljenih brizg ne odlagajte v običajni smetnjak za gospodinjske odpadke.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za kladribin (razen zdravil z indikacijo multiple skleroze) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o izločanju kladribina v materino mleko iz literature odbor PRAC meni, da je izločanje kladribina v materino mleko vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kladribin (razen zdravil z indikacijo multiple skleroze), ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kladribin (razen zdravil z indikacijo multiple skleroze) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo kladribin (razen zdravil z indikacijo multiple skleroze), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom.