PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LITAK 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje cladribinum (2-CdA) 2 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje v 5 ml roztoku cladribinum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LITAK je indikován k léčbě trichocelulární leukemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem LITAK musí být zahájená kvalifikovaným lékařem se zkušeností s protinádorovou chemoterapií.

Dávkování
Doporučené dávkování k léčbě trichocelulární leukemie je jeden cyklus přípravku LITAK podaný jako subkutánní injekční bolus v denní dávce 0,14 mg/kg tělesné hmotnosti, a to 5 po sobě následujících dnů.

Odchylky od dávkování uvedeného výše se nedoporučují.

Starší pacienti
Zkušenost s pacienty staršími než 65 let je omezená. Starší pacienti mají být léčeni podle individuálního posouzení a pečlivého monitorování krevního obrazu a renálních a jaterních funkcí. Možná rizika je nutno posoudit u každého případu zvlášť (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater
Nejsou dostupné žádné údaje o použití přípravku LITAK u pacientů s renálním nebo jaterním poškozením. Přípravek LITAK je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (klasifikace Child-Pugh > 6) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Přípravek LITAK je u pacientů do 18 let kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání
Přípravek LITAK je dodáván jako injekční roztok připravený k použití. Doporučená dávka se přímo natáhne stříkačkou a aplikuje se jako subkutánní bolusová injekce bez ředění. Přípravek LITAK musí být před aplikací vizuálně prohlédnut kvůli přítomnosti částic nebo zbarvení. Před aplikací nechejte přípravek LITAK zahřát na pokojovou teplotu.

Samostatné podání pacientem
Přípravek LITAK si může aplikovat pacient samostatně. Pacienti musí být poučeni a vhodně vyškoleni. Podrobné pokyny jsou uvedeny v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení.

Pacienti do 18 let.

Středně těžká až těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) nebo se středně těžká až těžká porucha funkce jater (Child-Pugh klasifikace > 6) — (viz také bod 4.4).

Souběžné používání jiných myelusupresivních léčiv.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kladribin je cytostatická a imunosupresivní látka, která může vyvolat závažné toxické nežádoucí reakce, jako např. myelosupresi a imunosupresi, dlouhodobou lymfocytopenii a oportunní infekce. Pacienti podstupující terapii kladribinem musí být podrobně monitorováni kvůli příznakům hematologických a nehematologických toxicit.

Doporučuje se zvláštní opatrnost a zhodnocení rizik a prospěchu, pokud je aplikace kladribinu zvažována u pacientů se zvýšeným rizikem infekce, manifestním selháním nebo infiltrací kostní dřeně a s předcházející myelosupresivní léčbou, jakož i u pacientů se suspektní nebo manifestní renální nebo jaterní nedostatečností. U pacientů s aktivní infekcí musí být tato nemoc před aplikací kladribinu vyléčena. Ačkoli se antiinfekční profylaxe obecně nedoporučuje, může být vhodná pro pacienty, jejichž imunita byla před léčbou kladribinem oslabená nebo pro pacienty s již existující agranulocytózou.

Pokud se objeví závažná toxicita, lékař by měl zvážit odložení nebo přerušení terapie tímto léčivým přípravkem, dokud vážné komplikace neodezní. V případě infekcí má být podle potřeby zahájena terapie antibiotiky.

Doporučuje se, aby byly pacientům léčeným kladribinem podány ozářené krevní buněčné komponenty/přípravky, aby se při transfuzi zabránilo vzniku reakce štěpu vůči hostiteli (Ta-GVHD).

<u>Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)</u>
Při používání kladribinu byly hlášeny případy PML, a to i fatální. PML byla hlášena v rozmezí od 6 měsíců do několika let po léčbě kladribinem. U některých z těchto případů byla konstatována spojitost s dlouhodobou lymfopenií. Lékaři by u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky měli při diferenciální diagnostice zvažovat i PML.

Navrhované vyšetření pro PML zahrnuje neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru (JCV) polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JCV. PCR s negativním výsledkem na JCV ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být vhodné další sledování a vyšetření. Pacienti se suspektní PML nemají být dále kladribinem léčeni.

Sekundární malignity
Podobně jako terapie jinými nukleosidovými analogy je léčba kladribinem spojena s myelosupresí a silnou a dlouhodobou imunosupresí. Léčba s těmito agens je spojena s výskytem dalších malignit. Lze očekávat, že se sekundární malignity objeví u pacientů s trichocelulární leukemií. Jejich četnost se velmi liší — v rozsahu od 2 % do 21 %. Nejvyšší riziko je 2 roky po diagnóze s mediánem mezi 40 a 66 měsíci. Kumulativní frekvence sekundární malignity jsou 5 %, 10–12 % a 13–14 % následující 5, 10 a 15 let, po diagnóze trichocelulární leukemie. Po léčbě kladribinem se výskyt sekundárních malignit pohybuje v rozmezí od 0 % do 9,5 % případů s mediánem doby sledování 2,8 až 8,5 let. Četnost výskytu sekundárních malignit po léčbě přípravkem LITAK byla 3,4 % u všech 232 pacientů s trichocelulární leukemií léčených během období deseti let. Nejvyšší výskyt sekundárních malignit s přípravkem LITAK byl 6,5 % s mediánem doby sledování 8,4 let. Proto by tedy měli být pacienti léčení kladribinem pravidelně monitorováni.

Hematologická toxicita
Během prvního měsíce po léčbě je nejvýznamnější myelosuprese a může být potřebná transfuze erytrocytů nebo trombocytů. Pacienti s příznaky deprese kostní dřeně mají být léčeni s obezřetností, neboť lze očekávat další útlum funkce kostní dřeně. Terapeutická rizika a prospěch má být pečlivě zhodnoceny u pacientů s aktivními nebo suspektními infekcemi. Riziko vážné myelotoxicity a dlouhodobé imunosuprese je zvýšeno u pacientů s onemocněním související s infiltrací kostní dřeně nebo s předcházející myelosupresivní léčbou. V takových případech je vyžadováno snížení dávky a pravidelné sledování pacienta. Pancytopenie je normálně reverzibilní a intenzita aplazie kostní dřeně je závislá na dávce. Během terapie kladribinem a 6 měsíců následujících je nutno očekávat zvýšenou incidenci oportunních infekcí. Pečlivé a pravidelné sledování periferního krevního obrazu je nezbytné během léčby kladribinem a 2 až 4 následující měsíce, a to kvůli detekci potenciálních nežádoucích reakcí a následných komplikací (anemie, neutropenie, trombocytopenie, infekce, hemolýza nebo krvácení) a kvůli dohledu nad hematologickou regenerací. U pacientů léčených na trichocelulární leukémii se často objeví horečka neznámého původu a projevuje se převážně první 4 týdny terapie. Původ febrilních stavů má být vyšetřen příslušnou laboratoří a radiologickými testy. Méně než třetina febrilních stavů je spojena s průkaznou infekcí. V případě horečky mající souvislost s infekcemi nebo agranulocytózou je indikována antibiotická léčba.

Porucha funkce ledvin a jater
Neexistují údaje o použití přípravku LITAK u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Klinická zkušenost je velmi omezená a bezpečnost přípravku u těchto pacientů není dobře zhodnocena (viz body 4.3 a 5.2). Obezřetná terapie je vyžadována u pacientů se známým nebo suspektním renálním nebo jaterním poškozením. Pro všechny pacienty léčené přípravkem LITAK je doporučeno pravidelné posouzení renálních a jaterních funkcí, jak je klinicky indikováno.

Starší pacienti
Starší pacienti mají být léčeni podle individuálního posouzení a pečlivého monitorování krevního obrazu a renálních a jaterních funkcí. Možná rizika je nutno posoudit u každého případu zvlášť (viz bod 4.2).

Prevence syndromu nádorového rozpadu
U pacientů s vysokou zátěží nádorem má být zahájena profylaktická terapie alopurinolem kvůli kontrole sérových hladin kyseliny močové, a to 24 hodin před začátkem chemoterapie spolu s adekvátní nebo zvýšenou hydratací. Denní perorální dávka 100 mg alopurinolu je doporučena po dobu 2 týdnů.
V případě kumulace kyseliny močové v séru nad normální rozmezí může být dávka alopurinolu zvýšena na 300 mg/den.

Fertilita
Mužům, kteří jsou léčeni kladribinem, musí být doporučeno, aby nepočali dítě do 6 měsíců po léčbě. Měli by se poradit o případném zmrazení spermií před léčbou kvůli možnosti neplodnosti v důsledku terapie kladribinem (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kvůli potenciálnímu zvýšení hematologické toxicity a suprese kostní dřeně kladribin nesmí být užíván souběžně s jinými myelosupresivními léčivými přípravky. Vliv kladribinu na účinek jiných cytostatik nebyl *in vitro* pozorován (např. doxorubicin, vinkristin, cytarabin, cyklofosfamid) ani *in vivo*. Avšak studie *in vitro* odhalila zkříženou rezistenci mezi kladribinem a chlormethinem; pro cytarabin popsal jeden autor *in vivo* zkříženou reakci bez ztráty aktivity.

Kvůli podobnému intracelulárnímu metabolismu se může objevit zkřížená rezistence s jinými analogy nukleosidů, jako je např. fludarabin nebo 2'-deoxykoformycin. Proto se nedoporučuje simultánní aplikace analogů nukleosidů s kladribinem.

Ukázalo se, že kortikosteroidy, pokud jsou užívány s kladribinem, zvyšují riziko vážných infekcí a neměly by být podávány s kladribinem souběžně.

Vzhledem k tomu, že lze očekávat interakce s léčivými přípravky prodělávajícími intracelulární fosforylaci, jako jsou např. antivirová agens nebo s inhibitory příjmu adenozinu, jejich souběžné podávání s kladribinem se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Kladribin způsobuje závažné vrozené vady, když je aplikován během těhotenství. Studie na zvířatech a *in vitro* studie lidských buněčných linií ukázaly teratogenitu a mutagenitu kladribinu. Kladribin je v těhotenství kontraindikován.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby kladribinem používat účinnou antikoncepci. V případě otěhotnění během terapie kladribinem má být žena informována o potenciálním riziku pro plod.

Kojení
Není známo, zda se kladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Kvůli možnosti vážných nežádoucích reakcí u kojenců je kojení v průběhu léčby kladribinem a ještě 6 měsíců po poslední dávce kladribinu kontraindikováno.

Fertilita
Účinky kladribinu na fertilitu nebyly u zvířat studovány. Avšak studie toxicity provedená na opicích cynomolgus ukázala, že kladribin potlačuje zrání rychle se tvořících buněk, včetně buněk varlat. Vliv na fertilitu u člověka není znám. U cytostatik, jako je např. kladribin, která interferují s DNA, RNA a syntézou proteinů, lze očekávat, že budou mít nežádoucí účinky na gametogenezi u člověka (viz bod 5.3).

Mužům, kteří jsou léčeni kladribinem, musí být doporučeno, aby nepočali dítě do 6 měsíců po léčbě. Měli by se poradit o případném zmrazení spermií před léčbou kvůli možnosti neplodnosti v důsledku terapie kladribinem (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek LITAK má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě výskytu některých nežádoucích účinků s možným dopadem na výkon (např. závratě, velmi časté nebo ospalost, která se může objevit z důvodu anemie, která je velmi častá), musí být pacienti upozornění, že nemají řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Velmi časté nežádoucí účinky pozorované během tří nejpodstatnějších klinických studií s kladribinem u 279 pacientů léčených kvůli různým indikacím a u 62 pacientů s trichocelulární leukémií (HCL) byly myelosuprese, obzvláště těžká neutropenie (41 % (113/279), HCL 98 % (61/62)), těžká trombocytopenie (21 % (58/279), HCL 50 % (31/62)) a těžká anémie (14 % (21/150), HCL 55 % (34/62)), jakož i těžká imunosuprese/lymfopenie (63 % (176/279), HCL 95 % (59/62)}, infekce (39 % (110/279), HCL 58 % (36/62)) a horečka (až 64 %).

Kultivačně negativní horečka po léčbě kladribinem se objevila u 10–40 % pacientů s trichocelulární leukémií a je zřídka pozorována u pacientů s jinými neoplastickými chorobami. Kožní vyrážky (2–31 %) jsou popsány hlavně u pacientů s jinými souběžně podávanými léčivými přípravky známými jako příčina vyrážky (antibiotika a/nebo alopurinol). Gastrointestinální nežádoucí účinky jako nauzea (5–28 %), zvracení (1–13 %) a průjem (3–12 %), jakož i únava (2–48 %), bolest hlavy (1–23 %) a snížená chuť k jídlu (1–22 %) byly hlášeny během léčby kladribinem. Není pravděpodobné, že by kladribin způsoboval alopecii; mírná a přechodná alopecie trvající několik dnů byla pozorována u 4/523 pacientů během terapie, ale nemohla být jednoznačně dána do souvislosti s kladribinem.

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce
Nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou uvedeny v tabulce níže podle kategorií četnosti a tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány následovně: Velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Jejich závažnost je uvedena v textu pod tabulkou.

Infekce a infestace	Velmi časté: infekce* (např. pneumonie*, septikémie*)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté: další malignity* Vzácné: syndrom z rozpadu nádoru*
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: pancytopenie/myelosuprese*, neutropenie, trombocytopenie, anémie, lymfopenie Méně časté: hemolytická anémie* Vzácné: hypereosinofilie Velmi vzácné: amyloidóza
Poruchy imunitního systému	Velmi časté: imunosuprese* Vzácné: reakce štěpu vůči hostiteli*,
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: snížená chuť k jídlu Méně časté: kachexie
Poruchy nervového systému	Velmi časté: bolest hlavy, závrať Časté: nespavost, úzkost Méně časté: ospalost, parestézie, letargie, polyneuropatie, zmatenost, ataxie Vzácné: apoplexie, neurologické poruchy řeči a polykání Velmi vzácné: deprese, epileptický záchvat
Poruchy oka	Méně časté: konjunktivitida Velmi vzácné: blefaritida
Srdeční poruchy	Časté: tachykardie, srdeční šelest, hypotenze, epistaxe, ischémie myokardu* Vzácné: srdeční selhání, atriální fibrilace, srdeční dekompenzace
Cévní poruchy	Velmi časté: purpura Časté: petechie, hemoragie* Méně časté: flebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté: abnormální dýchací šelesty, abnormální hrudní šelesty, kašel Časté: dechová nedostatečnost, pulmonální intersticiální infiltrace většinou infekčního původu, mukozitida Méně časté: faryngitida Velmi vzácné: plicní embolie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: nauzea, zvracení, zácpa, průjem Časté: gastrointestinální bolest, flatulence Vzácné: žloutenka
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: reverzibilní, většinou mírné zvýšení hodnot bilirubinu a transamináz Vzácné: jaterní selhání Velmi vzácné: cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté: vyrážka, lokalizovaný exantém, diaforéza Časté: pruritus, bolest kůže, erytém, kopřivka Vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom/Lyellův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: myalgie, artralgie, artritis, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: reakce v místě vpichu, horečka, únava, zimnice, astenie Časté: edém, malátnost, bolest

* viz popis níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nehematologické nežádoucí účinky

Nehematologické nežádoucí účinky jsou obecně lehké až středně těžké. Léčba nauzey antiemetiky není obvykle nutná. Nežádoucí účinky související s kůží a podkožní tkání jsou většinou lehké nebo středně těžké a jsou přechodné, obvykle odeznívají v 30denním intervalu.

Krevní obraz

Vzhledem k tomu, že pacienti s aktivní trichocelulární leukemií mají většinou snížené parametry krevního obrazu, zejména nízký počet neutrofilů, více než 90 % případů má přechodnou těžkou neutropenii (< 1,0 x 10^9/l). Použití hematopoetických růstových faktorů ani nezlepší regeneraci počtu neutrofilů, ani nesníží výskyt horečky. Těžké trombocytopenie (< 50 x 10^9/l) jsou pozorovány u asi 20 % až 30 % všech pacientů. Lze očekávat lymfocytopenii trvající několik měsíců a imunosupresi se zvýšeným rizikem infekcí. Regenerace cytotoxických T lymfocytů a NK buněk se objeví do 3 až 12 měsíců. Úplná regenerace pomocných T a B lymfocytů je zpožděna až do 2 let. Kladribin vyvolává vážné a dlouhodobé snížení počtu CD4+ a CD8+ T lymfocytů. V současné době neexistují zkušenosti s možnými dlouhodobými důsledky této imunosuprese.

Infekce

Vzácně byly hlášeny závažné dlouhotrvající lymfocytopenie, které však nemohly být dány do souvislosti s pozdními infekčními komplikacemi. Velmi časté závažné komplikace, v některých případech s fatálními následky, jsou oportunní infekce (např. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listerie, kandida, herpesviry, cytomegalovirus a atypické mykobaktérie). Čtyřicet procent pacientů, kteří byli léčení přípravkem LITAK v dávce 0,7 mg/kg tělesné hmotnosti / cyklus trpělo infekcemi. Tyto byly v průměru závažnější než infekce manifestující se u 27 % všech pacientů, kteří dostávali sníženou dávku 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti na cyklus. Čtyřicet tři pacientů s trichocelulární leukemií mělo infekční komplikace při standardním režimu dávkování. Třetina těchto infekcí musí být považována za závažné (např. septikémie, pneumonie). Bylo hlášeno přinejmenším 10 případů s akutní autoimunní hemolytickou anemií. Všichni pacienti byli úspěšně léčeni kortikosteroidy.

Vzácné závažné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky jako žloutenka, těžké jaterní selhání, renální selhání, srdeční selhání, atriální fibrilace, srdeční dekompenzace, apoplexie, neurologické poruchy řeči a polykání, syndrom nádorového rozpadu s akutním renálním selháním, transfuzní reakce štěpu proti hostiteli, Stevens–Johnsonův syndrom/Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), hemolytická anemie, hypereosinofilie (s erytematózní kožní vyrážkou, svěděním a faciálním edémem) jsou vzácné.

Fatální výsledek

Většina úmrtí souvisejících s přípravkem nastává kvůli infekčním komplikacím. Další vzácné případy s fatálním koncem popsané v souvislosti s chemoterapií přípravkem LITAK byly sekundární malignity, mozkové a kardiovaskulární infarkty, reakce štěpu proti příjemci způsobená mnohočetnými transfuzemi neozářené krve, jakož i syndromem nádorového rozpadu s hyperurikemií, metabolickou acidózou a akutním selháním ledvin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejčastěji pozorované příznaky předávkování jsou nauzea, zvracení, průjem, těžká deprese kostní dřeně, (včetně anemie, trombocytopenie, leukopenie a agranulocytózy), akutní renální insuficience, jakož i ireverzibilní neurologická toxicita (paraparéza/kvadruparéza), Guillain-Barrého syndrom a Brown-Séquardův syndrom. Akutní ireverzibilní neurotoxicita a nefrotoxicita byly popsány u jednotlivých pacientů léčených dávkou, která byla ≥ 4krát vyšší než doporučený režim pro trichocelulární leukemii.

Neexistuje žádné speciální antidotum. Okamžité přerušení léčby, pečlivé pozorování a zahájení příslušných podpůrných opatření (krevní transfuze, dialýza, hemofiltrace, antiinfekční terapie) je indikovaná terapie při předávkování kladribinem. Pacienti, kteří byly předávkováni kladribinem, mají být hematologicky monitorováni přinejmenším ještě čtyři týdny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analoga purinů, ATC kód: L01BB04

Kladribin je analog purinového nukleosidu, který působí jako antimetabolit. Jednoduchá substituce vodíku chlórem na pozici 2 odlišuje kladribin od jeho přirozeného protějšku 2'-deoxyadenozinu a činí molekulu rezistentní k deaminaci adenozindeaminázou.

Mechanismus účinku
Kladribin je „prodrug" (proléčivo), které je po parenterálním podání rychle přijímáno buňkami a je intracelulárně fosforylováno na aktivní nukleotid 2-chlorodeoxyadenozin-5'-trifosfát (CdATP) pomocí deoxycytidinkinázy (dCK). Kumulace aktivního CdATP je pozorována především u buněk s vysokou aktivitou dCK a nízkou aktivitou deoxynukleotidázy, zejména v lymfocytech a v jiných hemopoetických buňkách. Cytotoxicita kladribinu je závislá na dávce. Zdá se, že nehematologické tkáně nejsou postiženy, což vysvětluje nízký výskyt nehematopoetické toxicity kladribinu.

Na rozdíl od jiných analogů nukleosidů je kladribin toxický v rychle proliferujících buňkách stejně jako v buňkách v klidovém stavu. Žádné cytotoxické účinky kladribinu není možno pozorovat v buněčných liniích solidních nádorů. Mechanismus účinku kladribinu se přisuzuje inkorporaci CdATP do řetězců DNA: syntéza nové DNA v dělících se buňkách je blokována a reparační mechanismus DNA je inhibovaný, což má za následek kumulaci zlomů řetězců DNA a snížení NAD (nikotinamidadenindinukleotid) a koncentrace ATP dokonce i v buňkách v klidovém stavu. Navíc CdATP inhibuje ribonukleotidreduktázu, enzym zodpovědný za přeměnu ribonukleotidů na deoxyribonukleotidy. Buněčná smrt nastává v důsledku deplece energie a apoptózy.

Klinická účinnost
V klinické studii se subkutánně používaným přípravkem LITAK bylo léčeno 63 pacientů s trichocelulární leukemií (33 nově diagnostifikovaných pacientů a 30 pacientů s relabujícím nebo progresivním onemocněním). Celková četnost odpovědi byla 97 % s dlouhodobou remisí, přičemž 73 % pacientů zůstalo v celkové remisi po dobu následujících čtyř let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce
Kladribin vykazuje úplnou biologickou dostupnost po parenterálním podání; průměrná plocha pod křivkou koncentrace v plazmě a času (AUC) je srovnatelná po kontinuální nebo intermitentní dvouhodinové intravenózní infuzi a po subkutánní injekci.

Distribuce
Po subkutánní bolusové injekci dávky 0,14 mg/kg kladribinu je maximální plazmatické koncentrace C_{max} 91 ng/ml dosaženo v průměru už po 20 minutách. V jiné studii, kde byla použita dávka 0,10 mg/kg tělesné hmotnosti / den, byla maximální plazmatická koncentrace C_{max} po kontinuální intravenózní infuzi 5,1 ng/ml (t_{max}: 12 hodin) ve srovnání s 51 ng/ml po subkutánní bolusové injekci (t_{max}: 25 minut).

Intracelulární koncentrace kladribinu přesahuje jeho plazmatickou koncentraci 128 až 375krát.

Průměrný distribuční objem kladribinu je 9,2 l/kg. Vazba kladribinu na plazmatické proteiny je v průměru 25 % s širokou interindividuální variabilitou (5–50 %).

Biotransformace
Prodrug kladribin je metabolizován intracelulárně přednostně pomocí deoxycytidinkinázy na 2-chlorodeoxyadenosin-5'-monofosfát, který je dále fosforylován na difosfát pomocí nukleosidmonofosátkinázy a na aktivní metabolit 2-chlorodeoxyadenosin.5'-trifosfát (CdATP) pomocí nukleosiddifosfátkinázy.

Eliminace
Farmakokinetické studie u lidí ukázaly, že křivka plazmatické koncentrace kladribinu vyhovuje 2- nebo 3kompártmentovému modelu s α- a β-poločasy v průměru 35 minut respektive 6,7 hodin. Biexponenciální pokles sérové koncentrace kladribinu po subkutánní bolusové injekci je srovnatelný s eliminačními parametry po dvouhodinové intravenózní infuzi s počátečním a terminálním poločasem přibližně 2 hodiny a 11 hodin. Čas intracelulární retence kladribinových nukleotidů *in vivo* je zřetelně prodloužen v porovnání s časem retence v plazmě: poločasy $t_{1/2}$ nejprve 15 hodin a následně více než 30 hodin byly naměřeny v leukemických buňkách.

Kladribin je vylučován hlavně ledvinami. Renální exkrece nemetabolizovaného kladribinu nastává do 24 hodin a činí 15 % a 18 % dávky po dvouhodinovém intravenózním a subkutánním podání. Osud zbytku není znám. Průměrná plazmatická clearance dosahuje 794 ml/min po intravenózní infuzi a 814 ml/min po subkutánní bolusové injekci při dávce 0,10 mg / kg tělesné hmotnosti / den.

Zvláštní populace
Renální a jaterní porucha funkce
Nejsou k dispozici žádné studie s použitím kladribinu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz také body 4.2 a 4.4). Klinické zkušenosti jsou velmi omezené a bezpečnost přípravku LITAK není u těchto pacientů dobře určena. Přípravek LITAK je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Použití u pediatrické populace
Použití přípravku LITAK u dětí nebylo zkoumáno (viz bod 4.2).

Starší pacienti
Zkušenosti s pacienty staršími než 65 let jsou velmi omezené. Pacienti staršího věku mají být léčeni podle individuálního posouzení a pečlivého sledování krevního obrazu a renálních a jaterních funkcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kladribin je středně akutně toxický pro myši s LD_{50} 150 mg/kg po intraperitoneální aplikaci.

Ve studiích s opicemi cynomolgus, které dostávaly 7denní až 14denní kontinuální intravenózní infuze, byly cílovými orgány imunitní systém (≥ 0,3 mg/kg/den), kostní dřeň, kůže, sliznice, nervový systém a varlata (≥ 0,6 mg/kg/den) a ledviny (≥ 1 mg/kg/den). Až na fatální případy výsledky ukazovaly, že většina těchto účinků by byla po ukončení expozice pomalu reverzibilní.

Kladribin je teratogenní u myší (v dávkách 1,5–3,0 mg/kg/den podaných v 6. až 15. dni gestace). Vlivy na sternální osifikaci byly pozorovány při dávkách 1,5 a 3,0 mg/kg/den. Zvýšená resorpce, snížení počtu živých zvířat ve vrhu, snížená hmotnost plodů a zvýšení fetálních malformací hlavy, trupu a končetin byly pozorovány při dávce 3,0 mg/kg/den. U králíků je kladribin teratogenní v dávkách 3,0 mg/kg/den (podaných 7.–19. den gestace). Při této dávce byly pozorovány vážné abnormality končetin, jakož i signifikantní snížení průměrné hmotnosti plodů. Snížená osifikace byla pozorována při dávce 1,0 mg/kg/den.

Kancerogenita/mutagenita
Dlouhodobé studie u zvířat prováděné kvůli zhodnocení kancerogenního potenciálu kladribinu nebyly provedeny. Na základě údajů, které jsou k dispozici, nemůže být provedeno zhodnocení kancerogenního rizika kladribinu u člověka.

Kladribin je cytotoxický léčivý přípravek, který je mutagenní pro kultivované savčí buňky. Kladribin je inkorporován do řetězců DNA a inhibuje syntézu DNA a reparace. Vystavení vlivu kladribinu indukuje fragmentaci DNA a buněčnou smrt u různých normálních a leukemických buněk a buněčných linií při koncentracích 5 nM až 20 µM.

Fertilita
Účinky kladribinu na fertilitu nebyly u zvířat studovány. Avšak studie toxicity provedená na opicích cynomolgus ukázala, že kladribin potlačuje zrání rychle se tvořících buněk, včetně buněk varlat. Vliv na fertilitu u lidí není znám. U cytostatických látek, jako je např. kladribin, která interferují s DNA, RNA a syntézou proteinů, lze očekávat, že budou mít nežádoucí účinky na gametogenezi u člověka (viz body 4.4 a 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek LITAK nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Z mikrobiologického hlediska, pokud otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou zátkou (bromobutyl) a odtrhovacím hliníkovým víčkem.

Balení obsahuje 1 nebo 5 injekčních lahviček, jedna lahvička obsahuje 5 ml roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Musí být použity postupy pro příslušný způsob zacházení s cytostatiky a pro jejich likvidaci. S cytotoxickými léčivými přípravky se musí zacházet s opatrností. Nesmí s nimi přijít do styku těhotné ženy. Při zacházení a aplikaci přípravku LITAK se doporučuje použití rukavic na jednorázové použití a ochranný oděv. Pokud dojde ke kontaktu přípravku LITAK s kůží nebo sliznicemi, ihned důkladně opláchněte postižené místo vodou.

Parenterální léčivé přípravky musí být před aplikací vizuálně prohlédnuty kvůli přítomnosti částic nebo zbarvení.

Injekční lahvičky jsou pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 4. 2004
Datum posledního prodloužení: 27. 3. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen informovat Evropskou komisi o plánu uvádění léčivého přípravku registrovaného tímto rozhodnutím na trh.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (BALENÍ S 1 INJEKČNÍ LAHVIČKOU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LITAK 2 mg/ml injekční roztok
cladribinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje cladribinum 2 mg.
10 mg/5 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselinu chlorovodíkovou (k úpravě pH) a vodu pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička obsahující 5 ml injekčního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické. Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem (viz příbalová informace)

Pouze k jednorázovému použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/275/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (BALENÍ S 5 INJEKČNÍMI LAHVIČKAMI)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LITAK 2 mg/ml injekční roztok
cladribinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg kladribinu.
10 mg/5 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselinu chlorovodíkovou (k úpravě pH) a vodu pro injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 injekčních lahviček, jedna injekční lahvička obsahuje 5 ml injekčního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické. Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem (viz příbalová informace)

Pouze pro jednorázové použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/275/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

LITAK 2 mg/ml injekční roztok
cladribinum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/5 ml

6. JINÉ

Cytotoxické

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

LITAK 2 mg/ml injekční roztok
cladribinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek LITAK a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LITAK používat
3. Jak se přípravek LITAK používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek LITAK uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek LITAK a k čemu se používá

LITAK obsahuje léčivou látku kladribin. Kladribin je cytostatická látka. Ovlivňuje růst maligních (rakovinných) bílých krvinek, které hrají roli při vzniku trichocelulární leukemie. LITAK se používá k léčbě tohoto onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LITAK používat

Nepoužívejte přípravek LITAK:
- jestliže jste alergický(á) na kladribin nebo na kteroukoli další složku přípravku LITAK (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže jste mladší než 18 let,
- jestliže máte středně těžkou až těžkou poruchu ledvin nebo jater,
- jestliže užíváte jiné léčivé přípravky, které ovlivňují tvorbu krvinek v kostní dřeni (myelosuprese).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku LITAK se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud kdykoliv během léčby nebo po ní: se u Vás objeví rozmazané nebo dvojité vidění nebo ztráta zraku, obtíže při mluvení, slabost v horních nebo dolních končetinách, změny při chůzi nebo potíže s rovnováhou, přetrvávající pocit brnění, snížená citlivost nebo ztráta citlivosti, ztráta paměti nebo zmatenost. Toto všechno mohou být příznaky **závažného a někdy i smrtelného onemocnění mozku**, známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie **(PML).**

Pokud jste tyto příznaky měl(a) ještě před zahájením léčby kladribinem, **informujte svého lékaře** o jakýchkoliv změnách těchto příznaků.

Informujte svého lékaře, jestliže jste měl(a) nebo máte:
- problémy s játry nebo ledvinami
- **infekci**
  - jestliže trpíte infekcí, bude tato léčena ještě předtím, než začnete používat přípravek LITAK.
  - jestliže zaznamenáte během léčby nebo po léčbě přípravkem LITAK známky infekce (příznaky podobné chřipce nebo horečka), ihned informujte svého lékaře.
- horečku.

Před a během podávání přípravku LITAK podstoupíte pravidelné krevní testy, aby se zjistilo, zda je pro Vás bezpečné pokračovat s touto léčbou. Lékař může rozhodnout, že musíte obdržet krevní transfuze, aby se zlepšil váš krevní obraz. Navíc bude zkontrolována správná funkce jater a ledvin.

Pokud chcete počít dítě, sdělte to prosím svému lékaři před zahájením léčby přípravkem LITAK. Během léčby a do šesti měsíců po léčbě přípravkem LITAK nesmíte počít dítě. Lékař může navrhnout uchování hluboce zmrazeného spermatu (kryokonzervace).

Další léčivé přípravky a přípravek LITAK
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Svého lékaře informujte zejména, jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující:
- kortikosteroidy, obvykle používané k léčbě zánětů
- antivirové přípravky, používané k léčbě virových infekcí

Přípravek LITAK nesmíte užívat současně s dalšími léčivými přípravky, které ovlivňují tvrobu krvinek v kostní dřeni (myelosuprese).

Těhotenství a kojení
Přípravek LITAK nesmíte užívat, pokud jste těhotná. Musíte používat vhodná antikoncepční opatření Během léčby a nejméně šest měsíců po poslední dávce přípravku LITAK musíte používat vhodnou antikoncepci. Pokud otěhotníte během léčby, okamžitě o tom informujte svého lékaře.

Během léčby a nejméně šest měsíců po poslední dávce přípravku LITAK nesmíte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek LITAK má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje., Pokud cítíte ospalost, což může být zapříčiněno nízkým počtem červených krvinek způsobeným léčbou přípravkem LITAK, nebo pokud pociťujete závrať, neřiďte ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek LITAK používá

Vždy používejte přípravek LITAK přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař vypočte potřebnou dávku podle vaší tělesné hmotnosti a vysvětlí Vám podrobně plán léčby. Doporučená denní dávka je 0,14 mg na kg tělesné hmotnosti po dobu pěti po sobě následujících dnů (jeden léčebný cyklus).

Přípravek LITAK se musí aplikovat injekcí pod kůži (subkutánní podání), v přibližně stejnou dobu každý den. Pokud si podáváte přípravek LITAK sám (sama), musí Vás lékař nebo zdravotní sestra řádně zaškolit. Podrobné pokyny k samostatnému podání naleznete na konci této příbalové informace

Můžete také obdržet další léčivý přípravek obsahující léčivou látku alopurinol, aby se snížila hladina kyseliny močové.

Jestliže jste použil(a) více přípravku LITAK, než jste měl(a)
Pokud si aplikujete nesprávnou dávku, ihned informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek LITAK
Nevstřikujte si dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. V případě, že vynecháte dávku, ihned informujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek LITAK nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se během léčby nebo po léčbě přípravkem LITAK objeví:
- jakýkoli příznak infekce (například příznaky podobné chřipce)
- horečka

Opakovaný výskyt maligní (zhoubné) nemoci nelze vyloučit. Tím je míněno, že riziko rozvoje maligního onemocnění v budoucnosti je u Vás o trochu vyšší, než u zdravých lidí. Toto lehce vyšší riziko může být z důvodu trichocelulární leukemie nebo z důvodu léčby použité k léčbě tohoto onemocnění, včetně přípravku LITAK.

Mohou se objevit následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)
- infekce,
- horečka,
- nízký počet určitých bílých krvinek (neutrofilů a lymfocytů) a krevních destiček v krevních testech,
- nízký počet červených krvinek, který může mít za následek anemii (chudokrevnost), s příznaky jako je únava a ospalost,
- snížená funkce imunitního systému těla (obranyschopnosti),
- bolest hlavy, závratě,
- abnormální dýchací šelesty, abnormální hrudní šelesty, kašel,
- pocit nevolnosti, zvracení, zácpa a průjem,
- kožní vyrážka, otoky, zarudnutí a také bolestivost v místě vpichu injekce, pocení; kožní reakce jsou většinou lehké až středně těžké a obvykle se ztratí během několika dnů,
- únava, zimnice, snížená chuť k jídlu.
- slabost.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)
- opakovaný výskyt maligního (zhoubného) onemocnění,
- nízký počet krevních destiček, který může být příčinou neobvyklého krvácení (například z nosu nebo do kůže),
- nespavost, pocit úzkosti,
- zrychlený srdeční tep, abnormální srdeční šelest, nízký krevní tlak, snížený přísun krve do srdečního svalu,
- dušnost, otok plicní tkáně z důvodu infekce, zánět úst a jazyka,
- bolest břicha a zvýšená plynatost v žaludku nebo střevech, většinou lehce zvýšené hodnoty jaterních testů (bilirubin, transaminázy), které se vrátí na původní hodnoty, jakmile je léčba ukončena,
- svědění, svědivá kožní vyrážka (kopřivka), zarudnutí a bolest kůže,
- otoky tkání (edém), pocit nemoci, bolest (bolest svalů, kloubů a kostí).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)
- anemie způsobená rozpadem červených krvinek,
- ospalost, snížená citlivost kůže nebo mravenčení, ochablost, netečnost, porucha periferních nervů, zmatenost, porucha koordinace pohybů,
- oční zánět,
- bolest v krku,
- zánět žil,
- velký úbytek hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)
- snížená funkce jater,
- snížená funkce ledvin,
- komplikace způsobené léčbou rakoviny z důvodu rozpadu nádorových buněk,
- odmítavá reakce na transfuzi krve,
- zvýšený počet určitých bílých krvinek (eozinofilů),
- cévní mozková příhoda,
- poruchy řeči a polykání,
- srdeční selhání,
- abnormální srdeční rytmus,
- neschopnost srdce udržovat potřebný krevní oběh,
- neprůchodnost střev,
- závažné alergické kožní reakce (Stevens-Johnsonův syndrom nebo Lyellův syndrom).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)
- deprese, epileptický záchvat,
- otok očního víčka,
- krevní sraženina v plicích,
- zánět žlučníku,
- snížená funkce orgánů kvůli vysokému objemu specifické substance produkované tělem (glykoprotein).

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek LITAK uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte přípravek LITAK po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Nepoužívejte přípravek LITAK, pokud si všimnete, že je injekční lahvička poškozená, nebo že roztok není čirý nebo obsahuje částice.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LITAK obsahuje
- Léčivou látkou je cladribinum. Jeden ml roztoku obsahuje cladribinum 2 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje cladribinum 10 mg v 5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak přípravek LITAK vypadá a co obsahuje toto balení
LITAK se dodává v injekční lahvičce ze skla s obsahem 5 ml čirého, bezbarvého injekčního roztoku. Balení obsahuje 1 nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

POKYNY K PODÁNÍ INJEKCE

Tato část obsahuje informace o aplikaci injekce přípravku LITAK. Injekci neaplikujte sami, pokud jste nebyl(a) poučen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou. Lékař Vám řekne, jaké množství přípravku LITAK potřebujete a jak často a kdy si musíte injekci aplikovat. LITAK se aplikuje do tkáně přímo pod kůží (subkutánní injekce). Pokud máte jakýkoli dotaz týkající se aplikace injekce, požádejte, prosím, o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Přípravek LITAK je cytotoxický a musí se s ním proto zacházet opatrně. Pokud si přípravek LITAK neaplikujete sám (sama), doporučuje se použít rukavice na jednorázové použití a ochranný oděv. Pokud dojde ke kontaktu přípravku LITAK s kůží nebo sliznicemi, ihned důkladně opláchněte postižené místo vodou. S přípravkem LITAK nesmí přijít do kontaktu těhotné ženy.

Co je potřeba k aplikaci injekce?

Abyste si mohl(a) injekci aplikovat sám (sama), budete potřebovat následující položky:

- jednu injekční lahvičku přípravku LITAK (nebo dvě injekční lahvičky, pokud potřebujete aplikovat více než 5 ml),

Nepoužívejte injekční lahvičky, které jsou poškozené, nebo pokud roztok není čirý nebo obsahuje částice.

- jednu sterilní injekční stříkačku (např. stříkačku 10 ml LUER),
- jednu sterilní injekční jehlu (např. 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾"),
- tampony navlhčené v alkoholu,
- nádobu odolnou proti propíchnutí k bezpečnému odstranění použitých stříkaček.

Co bych měl(a) udělat před aplikací subkutánní injekce přípravku LITAK?

1. Před injekcí nechejte přípravek LITAK zahřát na pokojovou teplotu.

2. Důkladně si umyjte ruce.

3. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a položte vše, co potřebujete, na dosah ruky.

Jak připravím injekci?

Před aplikací přípravku LITAK musíte provést následující:

1. Odstraňte červené ochranné víčko z injekční lahvičky přípravku LITAK. Pryžovou zátku lahvičky neodstraňujte. Očistěte pryžový vršek lahvičky tamponem navlhčeným v alkoholu. Vyjměte stříkačku z obalu, aniž byste se dotkl(a) hrotu stříkačky. Vyjměte injekční jehlu z obalu a upevněte ji na hrot stříkačky. Odstraňte kryt jehly, aniž byste se jehly dotkl(a).

2. Protlačte jehlu přes pryžovou zátku lahvičky a otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem nahoru. Ujistěte se, že hrot jehly je ponořený v roztoku.

3. Vytažením pístu natáhněte do stříkačky správný objem přípravku LITAK (požadované množství přípravku LITAK v mililitrech Vám sdělí lékař).

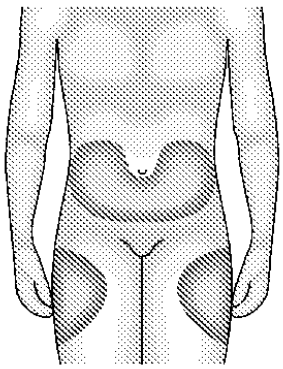
4. Vytáhněte jehlu z lahvičky.

5. Přesvědčte se, že ve stříkačce není žádný vzduch: obraťte jehlu nahoru a vzduch vytlačte.

6. Zkontrolujte, že máte správný objem.

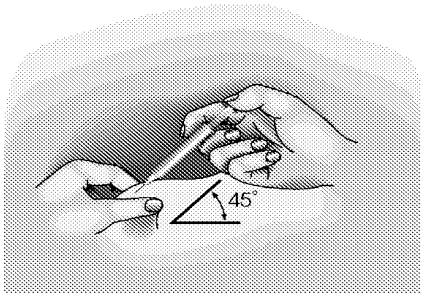
7. Injekci ihned aplikujte.

Kam si mám injekci aplikovat?



Nejvhodnější místa pro aplikaci injekce sám (sama) sobě jsou znázorněna zde: horní oblast Vašich stehen a břicho, s výjimkou okolí pupku. Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může také využít vnější povrch nadloktí nebo hýždí.

Jak si mám injekci aplikovat?



1. Desinfikujte svoji kůži pomocí tamponu namočeného v alkoholu, vyčkejte, až oblast uschne a uchopte kůži mezi palec a ukazováček, ale nestiskujte ji.

2. Jehlu zcela vpíchněte do kůže pod úhlem asi 45°, jak je znázorněno na obrázku.

3. Jemně povytáhněte píst, abyste zjistili, zda jste nenapíchnuli žádnou krevní cévu. Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a vpich proveďte znovu na jiném místě.

4. Pomalu a rovnoměrně aplikujte roztok po dobu přibližně jedné minuty, přičemž kůži neustále přidržujte.

5. Po aplikaci roztoku jehlu vytáhněte.

6. Vložte použitou stříkačku do nádoby odolné proti propíchnutí. Ke každé aplikaci použijte novou stříkačku a injekční jehlu. Injekční lahvičky jsou pouze na jednorázové použití. Vraťte jakékoli zbývající množství roztoku lékaři nebo lékárníkovi, aby mohl být řádně zlikvidován.

Odstranění použitých stříkaček

Vložte použité stříkačky do nádoby odolné proti propíchnutí a uchovávejte ji mimo dosah a dohled dětí.

Nádobu odolnou proti propíchnutí zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Nedávejte použité stříkačky do koše na normální domácí odpad.