

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LITAK 2 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml lahust sisaldab 2 mg kladribiini (2-CdA). Iga viaal sisaldab 5 ml lahuses 10 mg kladribiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

LITAK on näidustatud karvrakulise leukeemia raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi LITAKiga võib alustada üksnes vastava väljaõppe saanud arst, kellel on kogemusi pahaloomuliste kasvujate kemoterapias.

Annustamine

Karvrakulise leukeemia raviks soovitatakse LITAKit manustada 5 järjestikusel päeval subkutaansete boolussüstetena päevases annuses 0,14 mg/kg kehakaalu kohta.

Ülaltoodud annustamisest ei soovitata kõrvale kalduda.

Eakad patsiendid

Kogemus üle 65-aastaste patsientide ravimisel on piiratud. Eakatel patsientidel tuleb ravi individuaalselt kohandada ja hoolikalt jälgida verepilti ning neeru- ja maksafunktsiooni näitajaid. Võimalikke raviga seonduvaid ohte tuleb igal konkreetsel juhul eraldi hinnata (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksapuudulikkus

Puuduvad andmed LITAKi kasutamise kohta neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkuse (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min) või mõõduka kuni raske maksapuudulikkuse (Child-Pugh' klass ≥ 6) korral on LITAK vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

LITAKi kasutamine alla 18-aastastel lastel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

LITAK tarnitakse valmis süstelahusena. Soovitav annus tõmmatakse otse süstlasse ja süstitakse ilma edasise lahjendamiseta subkutaanse boolussüstena. Enne annustamist tuleks LITAKi lahust visuaalselt uurida, märkamaks sadet või värvimuutusi. LITAK tuleks enne manustamist toatemperatuurini soojendada.

Isemanustamine patsiendi poolt

Patsient saab LITAKit ise manustada. Patsiente tuleks korralikult välja õpetada ning nõustada. Üksikasjalikud juhised on pakendi infolehel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus ja imetamine.

Alla 18-aastased patsiendid.

Mõõdukas kuni raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min) või mõõdukas kuni raske maksapuudulikkus (Child-Pugh' klass ≥ 6) korral (vt ka lõik 4.4).

Teiste müelosupressiivse toimega ravimite samaaegne kasutamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kladribiin on antineoplastilise ja immunosupressiivse toimega aine, mis võib esile kutsuda tõsiseid toksilisi kõrvaltoimeid, näiteks müelo- ja immunosupressiooni, kestvat lümfotsütopeeniat ja oportunistlikke infektsioone. Kladribiini ravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksiliste toimete suhtes.

Eriline ettevaatus ja võimaliku riski / oodatava kasu hoolikas hindamine on vajalik juhul, kui kladribiini on plaanis manustada patsientidele, kellel on tegemist suurenenud infektsiooniriskiga, väljendunud luuüdi puudulikkuse või infiltratsiooniga, eelneva müelosupressiivse raviga ning patsientidel, kellel kahtlustatakse või kellel on tegemist neeru- või maksapuudulikkusega. Aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb infektsioon enne kladribiini ravi alustamist välja ravida. Ehkki antibiootikumide profülaktilist manustamist üldreeglina ei soovitata, võib see osutada kasulikuks juba enne kladribiini ravi olemasoleva immuunpuudulikkuse või agranulotsütoosiga patsientidel.

Tõsise toksilisuse ilmnemisel tuleb kaaluda ravi edasilükkamist või katkestamist, kuni sellega kaasnevad tüsistused taandarenevad. Infektsioonide korral tuleb vajadusel alustada antibakteriaalset ravi.

Et ära hoida transfusiooniga seotud võõrkeha-*versus*-peremeesorganism-tõbe (transfusion-related graft-versus-host disease – Ta-GVHD), on soovitatav kladribiini ravi saavatele patsientidele manustada ainult eelnevalt kiiritatud rakulisi verekomponente/verepreparaate.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Kladribiini kasutajatel on teatatud PML-i juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. PML-i tekkest on teatatud 6 kuud kuni mitu aastat pärast kladribiini ravi. Neist mitmel juhul on teatatud seosest pikaajalise lümfopeniaga. Uute või süvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide puhul peab arst diferentsiaaldiagnostikas arvestama ka PML-i võimalust.

PML-i kahtluse korral soovitatavad uuringud on muu hulgas neuroloogi konsultatsioon, peaaju magnetresonantsomograafia ja liikvori analüüs JC-viiruse (JCV) DNA suhtes polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) meetodil või ajubiopsia koos JCV määramisega. JCV suhtes negatiivne PCR ei välista PML-i esinemist. Alternatiivse diagnoosi puudumisel on põhjendatud patsiendi edasine jälgimine ja hindamine. PML-i kahtlusega patsientidel ei tohi jätkata kladribiini ravi.

Sekundaarsed kasvajak

Nagu teised nukleosiidide analoogid, nii kutsub ka kladribiin esile müelosupressiooni ja väljendunud ning kestva immunosupressiooni. Nimetatud ravimite kasutamisel on täheldatud sekundaarseid kasvajakaid. Sekundaarsed kasvajak võivad tekkida ka karvrakulise leukeemiaga patsientidel. Nende esinemissagedus kõigub suurtes piirides, jäädes vahemikku 2–21%. Kõige suurem sekundaarsete kasvajakate tekkerisk on 2 aastat pärast diagnoosimist ning mediaan jääb 40 ja 66 kuu vahele. 5, 10 ja 15 aastat pärast karvrakulise leukeemia diagnoosimist on sekundaarsete kasvajakate kumulatiivne esinemissagedus vastavalt 5%, 10–12% ja 13–14%. Kladribiinravi korral on sekundaarsete kasvajakate esinemissagedus pärast 2,8–8,5-aastast mediaanset jälgimisperioodi vahemikus 0–9,5%. 232-1 kümne aasta vältel LITAKiga ravitud karvrakulise leukeemiaga patsiendil oli sekundaarsete kasvajakate summaarne esinemissagedus 3,4%. Kõige suuremat sekundaarsete kasvajakate esinemissagedust (6,5%) täheldati 8,4-aastase mediaanse jälgimisperioodi korral. Seetõttu tuleb kladribiinravi saavaid patsiente sekundaarsete kasvajakate suhtes regulaarselt kontrollida.

Hematoloogiline mürgistus

Esimestel ravikuudel on kõige sagedasemaks nähuks müelosupressioon, mistõttu võib osutuda vajalikuks erütrotsüütide või trombotsüütide massi transfusioon. Luuüdi depressiooni sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest neil võib eeldada luuüdi funktsiooni veelgi suuremat pärssumist. Ägeda infektsiooni korral või infektsiooni kahtlusel tuleb hoolikalt hinnata raviga seotud riski / oodatava kasu vahet. Tõsise müelotoksilisuse ja kestva immunosupressiooni oht on suurem patsientidel, kellel on tegemist haigusest tingitud luuüdi infiltratsiooniga või eelneva müelosupressiivse raviga. Sellistel juhtudel tuleb vähendada annust ja patsienti regulaarselt jälgida. Pansütopeenia on tavaliselt mööduv ja luuüdi aplaasia intensiivsus sõltub annusest. Kladribiinravi ajal ja 6 kuu vältel pärast ravi lõppu võib eeldada oportunistlike infektsioonide sagenemist. Kladribiinravi ajal ja 2–4 kuu vältel pärast ravi lõppu tuleb regulaarselt ja hoolikalt jälgida perifeerse vere näitajaid, et kindlaks teha kladribiini võimalikke kõrvaltoimeid ja sellest tuleneda võivaid tüsistusi (aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, infektsioonid, hemolüüs või verejooks) ning veenduda nendest paranemisest. Karvrakulise leukeemia ravi saavatel patsientidel täheldatakse sageli teadmata põhjusega palavikku, see on enam väljendunud esimesel 4 ravinädalal. Febriilsete episoodide põhjusi tuleb püüda selgitada vastavate laboratoorsete ja radioloogiliste uuringute abil. Dokumenteeritava infektsiooniga on seotud siiski vaid alla 1/3 febrilsetest episoodidest. Palaviku korral, mis on tingitud infektsioonist või agranulotsütoosist, tuleb rakendada antibakteriaalset ravi.

Neeru- ja maksapuudulikkus

Puuduvad andmed LITAKi kasutamise kohta neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel. Vastav kliiniline kogemus on äärmiselt piiratud ja LITAKi kasutamise ohutus nimetatud patsientidel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Teadaoleva või kahtlustatava neeru- või maksapuudulikkusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Kõigil LITAKiga ravitavatel patsientidel tuleb vastava kliinilise näidustuse olemasolul regulaarselt kontrollida neeru- ja maksafunktsiooni näitajaid.

Eakad

Eakaid patsiente tuleks ravida individuaalse hindamise ning verepildi ja neeru- ning maksafunktsioonide hoolika jälgimise alusel. Riski hinnatakse iga üksikjuhu puhul eraldi (vt lõik 4.2).

Tuumori lüüsi sündroomi ennetamine

Väljendunud kasvajakalise protsessiga patsientidel tuleb 24 tundi enne kemoteraapia algust alustada profülaktilise allopurinoolraviga, et ära hoida seerumi kusihappesisalduse olulist suurenemist ja tagada organismi piisav või isegi suurem varustus vedelikuga. Allopurinooli soovitatakse kahe nädala vältel manustada suukaudselt annuses 100 mg ööpäevas. Juhul kui seerumi kusihappesisaldus ületab normi piiri, võib allopurinooli ööpäevast annust suurendada kuni 300 mg.

Fertiilsus

Kladribiinravi saanud meestele tuleks soovitada 6 kuu vältel pärast ravi lõppu last mitte eostada ja enne ravi alustamist konsulteerida oma sperma krüokonserveerimise otstarbekuse suhtes, sest kladribiinravi võib põhjustada viljatust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tingituna võimalikust hematoloogilise toksilisuse ja lüüsi supressiooni ohust, ei tohi kladribiini samaaegselt kasutada koos teiste müelosupressiivsete ravimitega. Kladribiini toimet teiste antineoplastiliste ravimite aktiivsusele ei ole *in vitro* (doksorubitsiin, vinkristiin, tsütarabiin, tsüklofosfamiid) ega ka *in vivo* täheldatud. Samas leiti *in vitro* uuringus ristuv resistentsus kladribiini ja lämmastikku sisaldavate sinepigaasi analoogide (kloormetiin) vahel; on kirjeldatud *in vivo* ristuvat reaktsiooni tsütarabiiniga, ilma et preparaatide toime oleks vähenenud.

Tingituna sarnasest intratsellulaarsest metabolismist, võib esineda ristuv resistentsus teiste nukleosiidide analoogidega, näiteks fludarabiini ja 2'-deoksükoformütsiiniga. Seetõttu ei ole teiste nukleosiidide analoogide samaaegne kasutamine koos kladribiiniga soovitatav.

On leitud, et kortikosteroidid suurendavad tõsiste infektsioonide tekkeriski, kui neid kasutatakse koos kladribiiniga, seetõttu ei tohi kortikosteroidide koos kladribiiniga kasutada.

Et võib eeldada koostoimeid ravimitega, mis fosforüülitakse raku sees (näiteks viirustevastased ravimid või adenosiidi kaasahaarde inhibiitorid), ei ole nende kasutamine samaaegselt koos kladribiiniga soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kladribiin põhjustab tõsiseid sünnidefekte, kui seda manustatakse raseduse ajal. Loomkatsetes ja *in vitro* uuringutes inimese rakuliinidega on kladribiin osutunud teratogeenseks ja mutageenseks. Kladribiin on raseduse korral vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kladribiiniga ja 6 kuud pärast viimast kladribiini annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naine peaks kladribiinravi ajal rasestuma, tuleb teda informeerida võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas kladribiin eritub rinnapiima. Võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu imikule on imetamine kladribiiniga ravi ajal ja 6 kuud pärast viimast kladribiini annust vastunäidustatud.

Fertiilsus

Kladribiini mõju fertiilsusele pole loomadel uuritud. Siiski, *Macaca fascicularis*'e liigi ahvidega läbiviidud toksilisuse uuring on näidanud, et kladribiin pärsib kiirelt tekkivate rakkude, kaasa arvatud testikulaarsete rakkude küpsemist. Toime inimese fertiilsusele pole teada. Antineoplastilistel ainetel nagu kladribiin, mis mõjutavad RNA, DNA ja valgusünteesi, võib olla kõrvalmõjusid inimese gametogeneesile (vt lõik 5.3).

Kladribiiniga ravitud meestele tuleb soovitada kuni kuus kuud pärast ravi last mitte eostada ja saada ravieelselt nõustamist sperma krüokonserveerimise osas, kuna kladribiiniga ravi tõttu on võimalus viljatuse tekkeks (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

LITAK mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Juhul kui ilmnevad teatud kõrvaltoimed koos võimaliku mõjuga tegevusvõimele (nt pearinglus, mis on väga sage, või unisus, mis võib olla tingitud aneemiast, mis on väga sage) tuleks patsientidele soovitada autojuhtimisest või masinatega töötamisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Väga sagedad kõrvaltoimed, mida täheldati kolmes erinevatel kasutamisaegadel kladribiiniga läbi viidud kliinilises uuringus kokku 279 patsiendil ja 62 patsiendil karvrakulise leukeemiaga, olid müelosupressioon, eriti raske neutropeenia (41%, 113/279, HCL 98% (61/62)), raske trombotsütopeenia (21%, 58/279, HCL 50% (31/62)) ja raske aneemia (14%, 21/150, HCL 55% (34/62)) ning raske immunosupressioon/lümfopenia (63%, 176/279, HCL 95% (59/62)), infektsioonid (39%, 110/279, HCL 58% (36/62)) ja palavik (kuni 64%).

10–40%-l karvrakulise leukeemia patsientidest täheldatakse kladribiinravi ajal palavikku, mille korral ei õnnestu välja külvata haigustekitajat, samas kui muude kasvajatega korral esineb palavikku harva. Nahalöövet (2–31%) esineb eelkõige kirjeldatud patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud muid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad nahalöövet (antibiootikumid ja/või allopurinool). Kladribiinravi ajal on täheldatud ka gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid nagu iiveldus (5–28%), oksendamine (1–13%) ja kõhulahtisus (3–12%) ning jõuetus (2–48%), peavalu (1–23%) ja söögiisu vähenemine (1–22%). Tavaliselt ei põhjusta kladribiin juuste väljalangemist; kergekujulist ja mööduvat alopeetsiat on kirjeldatud üksnes neljal 523-st ravitud patsiendist, ent nende juhtude põhjuslik seos kladribiiniga ei ole selge.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Ära märgitud kõrvaltoimed on toodud allpool tabelis nende esinemissageduse ja elundkonna löikes. Esinemissagedus on defineeritud alljärgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Kõrvaltoimete raskusastme kohta lugege tabeli all toodud tekstist.

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage: infektsioonid* (näiteks pneumoonia, septitseemia*)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage: sekundaarsed kasvaja* Harv: tuumori lüüsi sündroom*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage: pantsütopeenia/müelosupressioon*, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, lümfopeenia Aeg-ajalt: hemolüütiline aneemia * Harv: hüpereosinofiilia Väga harv: amüloidoos
Immuunsüsteemi häired	Väga sage: immunosupressioon* Harv: võõrkeha-versus-peremeesorganism-tõbi*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage: söögiisu langus Aeg-ajalt: kahheksia
Närvsüsteemi häired	Väga sage: peavalu, pearinglus Sage: unetus, ärevus Aeg-ajalt: somnolentsus, paresteesiad, nõrkus, letargia, polüneuropaatia, segadus, ataksia Harv: apopleksia, neuroloogilised häired rääkimisel ja neelamisel Väga harv: depressioon, epileptiline kramp
Silma kahjustused	Aeg-ajalt: konjunktiviit Väga harv: blefariit
Südame häired	Sage: tahhükardia, südamekahin, hüpotensioon, ninaverejooks, müokardi isheemia* Harv: südame seiskumine, vatsakeste fibrillatsioon, südame dekompensatsioon
Vaskulaarsed häired	Väga sage: purpura Sage: petehhia, verejooksud* Aeg-ajalt: flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage: ebatavaline hingamiskahin, ebatavaline rindkerekahin, köha Sage: õhupuudus, infektsioosse etioloogiaga kopsuinfiltraadid, mukosiit Aeg-ajalt: farüngiit Väga harv: kopsuemboolia
Seedetrakti häired	Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus Sage: kõhuvalu, kõhupuhitus Aeg-ajalt: iileus
Maksa ja sapiteede häired	Sage: vere bilirubiini ja transaminaaside sisalduse kerge ja mööduv kõrgenemine Harv: maksapuudulikkus Väga harv: koletsüstiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage: lööve, lokaliseerunud eksanteem, diaforees Sage: nahasügelus, naha valulikkus, erüteem, urtikaaria Harv: Stevensi-Johnsoni sündroom / Lyelli sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage: müalgia, artralgiat, artriit, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Harv: neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: reaktsioon süstekohas, palavik, jõuetus, külmavärinad, asteenia Sage: turse, üldine halb enesetunne, valu

* - vt allpool toodud kirjeldust

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed on üldreeglina kerge kuni keskmise raskusastmega. Iivelduse ravi antiemeetiliste preparaatidega ei ole tavaliselt vajalik. Naha ja nahaaluskoega seotud kõrvaltoimed on enamasti kerge kuni keskmise raskusastmega ja mööduva iseloomuga, taandarenedes tavaliselt 30-päevaste ravitsükli vahelise perioodi vältel.

Verepilt

Et karvrakulise leukeemiaga patsientidel on tavaliselt tegemist vere vormelementide arvu vähenemisega, eriti neutrofiilsete leukotsüütide arvu vähenemisega veres, siis on enam kui 90%-l kladribiinravi saanud patsientidest täheldatud mööduvat tõsist neutropeeniat ($< 1,0 \times 10^9/l$). Hemopoeetilise kasvufaktori kasutamine ei kiirenda tavaliselt neutrofiilsete leukotsüütide arvu normaliseerumist ega vähenda palavikuepisoodide esinemissagedust. Tõsist trombotsütopeeniat ($< 50 \times 10^9/l$) on täheldatud 20–30% kõigist patsientidest. Ravi korral võib eeldada kuid kestvat lümfotsütopeeniat ja immunosupressiooni, mis suurendab infektsioonide tekkeriski. Tsütotoksiliste T-lümfotsüütide ja kehaomaste tapjarakkude arv normaliseerub 3–12 kuu vältel. T-abistaja (T-helper) rakkude ja B-lümfotsüütide arvu täielik taastumine võtab aega umbes 2 aastat. Kladribiin põhjustab CD4+ ja CD8+ T-lümfotsüütide arvu väljendunud ja kestvat vähenemist. Käesoleval ajal ei ole teada seda tüüpi immunosupressiooni võimalikud kaugtagajärjed.

Infektsioonid

Harva on kirjeldatud pikaajalist ägedat lümfotsütopeeniat, millega ei ole siiski kaasnenud hilist tüüpi infektsiooside komplikatsioone. Väga sagedasteks tõsisteks komplikatsioonideks, mis mõnedel juhtudel lõppevad surmaga, on oportunistlikud infektsioonid (nagu näiteks *Pneumocystis carinii* ja *Toxoplasma gondii* poolt põhjustatud infektsioonid, listerioos, kandidoos, herpesviiruse infektsioonid, tsütomegaloviiruse infektsioon ja atüüpiliste mükobakterite poolt põhjustatud infektsioon). 40% patsientidest, kes said ühes ravitsükli LITAKit annuses 0,7 mg/kg kohta, täheldati infektsioone. Need infektsioonid olid oma raskusastmelt tõsisemad kui infektsioonid, mida täheldati 27% patsientidest, keda raviti vähendatud annusega (0,5 mg/kg kohta ravitsükli). Standardse annuseskeemi kasutamisel esines infektsiooside tuisustusi 43%-l karvrakulise leukeemiaga patsientidest. Umbes 1/3 nimetatud infektsioonidest võib pidada tõsisteks infektsioonideks (näiteks septitseemia, pneumoonia). On andmeid vähemalt 10 ägeda autoimmuunse hemolüütilise aneemia juhtudest. Kõiki patsiente raviti edukalt kortikosteroididega.

Harvaesinevad tõsised kõrvaltoimed

Harva on täheldatud selliseid tõsiseid kõrvaltoimeid nagu iileus, raske maksapuudulikkus, neerupuudulikkus, südamepuudulikkus, kodade fibrillatsioon, kardiaalset dekompensatsioon, apopleksia, neuroloogilised kõne- ja neelamishäired, tuumori lüüsi sündroom koos ägeda neerupuudulikkusega, transfusiooniga seotud võõrkeha-*versus*-peremeesorganism-tõbi (Ta-GVHD), Stevensi-Johnsoni sündroom / Lyelli sündroom (toksiline epidermaalne nekrolüüs), hemolüütiline aneemia, hüper eosinofiilia (koos erütematoosse nahalööbe, nahasügeluse ja näopiirkonna tursega).

Surmajuhutum

Enamik antud ravimiga seotud surmajuhutumeist on tulenenud infektsioossetest komplikatsioonidest. Harvematel juhtudel on kemoterapia korral LITAKiga surma põhjuseks olnud sekundaarne kasvaja, aju- või südameinfarkt, mittekiiritatud verepreparaatide üleandmisest tingitud võõrkeha-*versus*-peremeesorganism-tõbi ning tuumori lüüsi sündroom koos hüperurikeemia, metaboolse atsidoosi ja ägeda neerupuudulikkusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sagedasemateks täheldatud üleannustamise sümptomiteks on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, raske luuüdi supressioon (sealhulgas aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia ja agranulotsütoos), äge neerupuudulikkus ja pöördumatu neuroloogiline toksilisus (paraparees/kvadriparees), Guillain-Barré sündroom ja Brown-Séquardi sündroom. Üksikutel patsientidel, keda on ravitud annustega, mis ületavad karvrakulise leukeemia ravis soovitatavad annused ≥ 4 korda, on kirjeldatud ägedat ja pöördumatut neuro- ja nefrotoksilisust.

Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Kladriibiini üleannuse korral tuleb ravi kohe katkestada, patsienti hoolikalt jälgida ja rakendada vastavat toetavat ravi (vereülekanne, dialüüs, hemofiltratsioon, infektsioonivastane ravi). Patsiente, kes on saanud kladriibiini üleannuse, tuleb hematoloogiliselt jälgida vähemalt 4 nädala vältel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: puriini analoogid, ATC-kood: L01BB04

Kladriibiin on puriinnukleosiidi analoog, mis toimib antimetaboliidina. Vesiniku asendamine klooriga positsioonis 2 eristab kladriibiini kehaomast ühendist 2'-deoksüadenosiinist ja muudab molekuli resistentseks deamiinimise suhtes adenosiini deaminaasi poolt.

Toimemehhanism

Kladriibiin on eelravim, mis parenteraalse manustamise järgselt jõuab kiiresti rakkudesse ja mis ensüüm deoksütsütidiin kinaasi (dCK) poolt fosforüülitakse intratsellulaarselt aktiivseks nukleotiidiks 2-kloordeoksüadenosiin-5'-trifosfaadiks (CdATP). Aktiivne CdATP kuhjub eelkõige rakkudes, kus dCK aktiivsus on kõrge ja deoksü nukleotidaasi aktiivsus on madal – eelkõige lümfotsüütides ja teistes hemopoeetilistes rakkudes. Kladriibiini tsütotoksilisus on annusest sõltuv. Kladriibiin ei avalda erilist mõju mittehematoloogilistele kudede, mis seletab ka kladriibiini vähest mittehemopoeetilist toksilisust.

Erinevalt teistest nukleosiidide analoogidest avaldab kladriibiin toksilist toimet nii kiirelt paljunevatesse rakkudesse kui ka puhkeolekus olevatesse rakkudesse. Kladriibiin ei avaldanud tsütotoksilist toimet tihkete tuumorite rakuliinidele. Kladriibiini toimemehhanism arvatakse olevat seotud CdATP lülitumisega DNA ahelatesse: uue DNA süntees jagunevates rakkudes on blokeeritud ja DNA reparatsioonimehhanism pärsitud, mistõttu rakus kuhjuvad DNA ahela katkemised ja väheneb NAD (nikotiinamiid adeniini dinukleotiid) ja ATP kontsentratsioon isegi puhkeolekus olevates rakkudes. Samuti inhibeerib CdATP ribonukleotiidi reduktaasi, see on ensüüm, mis on vastutav ribonukleotiidide konversiooni eest desoksüribonukleotiidideks. Raku surm järgneb raku energiaressursside ammendumise ja apoptoosi tagajärjel.

Kliiniline efektiivsus

Kliinilises uuringus, kus kasutati LITAKit subkutaanselt, raviti 63 karvrakulise leukeemia patsienti (30 äsja diagnoositud patsienti ja 30 haigushoo kordumisega või progresseeruva haigusega patsienti). Üldine vastusemäär oli 97% koos kauakestva remissiooniga, kusjuures 73% patsientidest olid täielikus remissioonis pärast nelja-aastast järelkontrolli.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Parenteraalsel manustamisel on kladriibiini biosaadavus täielik: keskmine plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on sarnane pärast pidevat või vahelduvat 2-tunnist intravenoosset infusiooni ja subkutaanset süstimist.

Jaotumine

0,14 mg/kg kladribiini annuse subkutaanse boolussüste järgselt saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} 91 ng/ml keskmiselt 20 minuti pärast. Teises uuringus, milles kladribiini manustati annuses 0,10 mg/kg kehakaalu kohta päevas, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} pideva intravenoosse infusiooni korral 5,1 ng/ml (t_{max} : 12 tundi) võrreldes 51 ng/ml subkutaanse boolussüste järgselt (t_{max} : 25 minutit).

Kladribiini intratsellulaarne kontsentratsioon ületab plasmakontsentratsiooni 128–375 korda.

Kladribiini keskmine jaotusruumala on 9,2 l/kg. Kladribiini seonduvus plasmavalkudega on keskmiselt 25%, kuid eri isikutel võib see suurtes piirides kõikuda (5–50%).

Biotransformatsioon

Eelravim kladribiin metaboliseeritakse intratsellulaarselt valdavalt ensüüm deoksütsütidüüli kinaasi poolt 2-kloordeoksüadenosiin-5'-monofosfaadiks, mis seejärel fosforüülitakse nukleosiid monofosfaadi kinaasi poolt difosfaadiks ja edasi nukleosiid difosfaadi kinaasi poolt aktiivseks metaboliidiks 2-kloordeoksüadenosiin-5'-trifosfaadiks (CdATP).

Eritumine

Farmakokineetilised uuringud inimestel on näidanud, et kladribiini plasmakontsentratsiooni kõver vastab 2- või 3-kambrilisele mudelile, kusjuures α - ja β -poolväärtusajad on keskmiselt vastavalt 35 minutit ja 6,7 tundi. Kladribiini plasmakontsentratsiooni bieksponeentsiaalne vähenemine subkutaanse boolussüste järgselt on võrreldav eliminatsiooniparameetritega, mida täheldatakse 2-tunnise intravenoosse infusiooni järgselt, kusjuures algne ja terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt umbes 2 tundi ja 11 tundi. Kladribiini nukleotiidide intratsellulaarne retentsiooniaeg *in vivo* on oluliselt pikem kui retentsiooniaeg plasmas. Leukeemilistes rakkudes on poolväärtusajaks $t_{1/2}$ esialgselt mõõdetud 15 tundi ja järgnevalt enam kui 30 tundi.

Kladribiin eritub peamiselt neerude kaudu. Metaboliseerumata kladribiin eritub neerude kaudu 24 tunni jooksul ning renaalne ekskretsioon moodustab 2-tunnise intravenoosse infusiooni ja subkutaanse manustamise korral vastavalt 15% ja 18% manustatud annusest. Ülejäänud annuse saatus ei ole teada. Keskmine plasmakliirens on ööpäevase annuse 0,10 mg/kg puhul intravenoosse infusiooni korral 794 ml/min ja subkutaanse boolussüste korral 814 ml/min.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksapuudulikkus

Kladribiini kasutamise kohta neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad kliiniliste uuringute andmed (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Vastav kliiniline kogemus on äärmiselt piiratud ning LITAKi kasutamise ohutus nimetatud patsientidel ei ole tõestatud. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkuse ja mõõduka kuni raske maksapuudulikkuse korral on LITAK vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Lastel ei ole LITAKi kasutamist uuritud (vt lõik 4.2).

Eakad

Kogemus üle 65-aastaste patsientidega on piiratud. Eakatel patsientidel tuleb ravi individuaalselt kohandada ja hoolikalt jälgida verepilti ning neeru- ja maksafunktsiooni näitajaid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel on kladribiin mõõdukalt toksiline, LD₅₀ intraperitonaalsel manustamisel on 150 mg/kg kohta.

Macaca fascicularis'e liigi ahvidel läbi viidud 7- ja 14-päevase pideva intravenoosse infusiooniga uuringutes olid toksilise toime sihtorganiteks immuunsüsteem ($\geq 0,3$ mg/kg/ööpäevas), luuüdi, nahk, limaskestad, närvisüsteem ja munandid ($\geq 0,6$ mg/kg/ööpäevas) ning neerud (≥ 1 mg/kg/ööpäevas). Juhul kui toksilised toimed ei osutunud fataalseteks, näitasid uuringud, et enamik või kõik nimetatud toimetest oleksid olnud ekspositsiooni katkestamisel aja jooksul mööduvad.

Hiirtel osutus kladribiin teratogeenseks, kui seda manustati 6.–15. gestatsioonipäeval ööpäevases annuses 1,5–3,0 mg/kg kohta. Annuses 1,5 mg/kg ja 3 mg/kg kohta täheldati toimet rinnaku luustumisprotsessile. Annuses 3 mg/kg kohta täheldati suurenenud resorptsiooni, maksa suuruse vähenemist, loodete kaalu vähenemist ja loodete arenguhäirete (pea, kere ja naha derivaadid) sagenemist. Küülikutel osutus kladribiin teratogeenseks, kui seda manustati 7.–19. gestatsioonipäeval ööpäevases annuses 3,0 mg/kg kohta. Nimetatud annuse juures täheldati raskeid jäsmeanomaaliaid ning loodete keskmise kaalu olulist vähenemist. Annuses 1 mg/kg kohta täheldati luustumise vähenemist.

Kartsinogenees/mutagenees

Pikaaegseid uuringuid loomadel kladribiini kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud. Olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik anda hinnangut kladribiini kartsinogeense toime kohta inimesel.

Kladribiin on tsütotoksiline ravim, mis imetajate rakukultuurides on osutunud mutageenseks. Kladribiin lülitub DNA ahelatesse ning inhibeerib DNA sünteesi ja reparatsiooni. Kontsentratsioonis 5 nM ja 20 µM kutsub kladribiin erinevates normaalsetes ja leukeemilistes rakkudes ning rakuliinides esile DNA fragmenteerumise ja rakusurma.

Fertiilsus

Kladribiini mõju viljakusele ei ole katseloomadel uuritud. Samas näitas *Macaca fascicularis*'e liigi ahvidel läbi viidud toksilisuse uuring, et kladribiin pärsib kiirelt paljunevate rakkude – sealhulgas munandirakkude – küpsemist. Kladribiini võimalik mõju inimese viljakusele ei ole teada. Antineoplastilised ained, sealhulgas kladribiin, mis häirivad DNA, RNA ja valkude sünteesi, avaldavad suure tõenäosusega ebasoodsat toimet inimese gametogeneesile (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

LITAKit ei tohi teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasviaal kummist (bromobutüül) punnkorgi ja alumiiniumist kaitsekorgiga.

Pakendis on 1 või 5 viaali, mis sisaldavad 5 ml lahust. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamisel tuleb järgida antineoplastilise toimega ravimite käsitlemise ja hävitamise protseduure. Tsütotoksiliste ravimite käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. Rasedad naised peavad vältima kokkupuudet selliste ravimitega.

LITAKi käsitlemisel ja manustamisel on soovitatav kanda kindaid ja kaitseriietust. LITAKi kokkupuutel naha või limaskestadega tuleb vastavat piirkonda otsekohe rohke veega loputada.

Parenteraalselt manustatavate ravimite lahuseid tuleb enne manustamist visuaalselt uurida sademe või värvimuutuste suhtes.

Viaalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14/04/2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27/03/2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Müügiloa hoidja peab informeerima Euroopa Komisjoni käesoleva otsusega loa saanud ravimite turustusplaanidest.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (1 VIAALIGA PAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LITAK 2 mg/ml süstelahus
Kladribiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml süstelahust sisaldab 2 mg kladribiini
10 mg/5 ml

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumkloriidi, naatriumhüdroksiidi (pH reguleerimiseks), soolhapet (pH reguleerimiseks) ja süstevett

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal sisaldab 5 ml süstelahust

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Erihoiatused käsitlemisel (vt pakendi infolehte)

Ühekordseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/275/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (5 VIAALIGA PAKEND)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LITAK 2 mg/ml süstelahus
Kladribiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml süstelahust sisaldab 2 mg kladribiini
10 mg/5 ml

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumkloriidi, naatriumhüdroksiidi (pH reguleerimiseks), soolhapet (pH reguleerimiseks) ja süstevett

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 viaali, iga viaal sisaldab 5 ml süstelahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Erihoiatused käsitlemisel (vt pakendi infolehte)

Ühekordseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/275/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LITAK 2 mg/ml süstelahus
Kladribiin
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/5 ml

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: TEAVE KASUTAJALE

LITAK 2 mg/ml süstelahus kladriiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LITAK ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LITAKi kasutamist
3. Kuidas LITAKit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LITAKit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LITAK ja milleks seda kasutatakse

LITAK sisaldab toimeainena kladriiini. Kladriiin on tsütostaatiline aine. See mõjutab pahaloomuliste (vähhitekitavate) vere valgeliblede kasvu, millel on osa karvrakulises leukeemias. LITAKit kasutatakse selle haiguse ravimiseks.

2. Mida on vaja teada enne LITAKi kasutamist

Ärge kasutage LITAKit:

- kui te olete allergiline kladriiini või LITAKi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes;
- kui te olete rase või imetate last;
- kui te olete noorem kui 18-aastane;
- kui teil on mõõdukas või raske neeru- või maksapuudulikkus;
- kui te kasutate samaaegselt teisi ravimeid, mis mõjutavad vererakkude tootmist luuüdis (müelosupressioon)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LITAKi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teatage kohe arstile või meditsiiniõele, kui millal tahes ravi ajal või pärast ravi esinevad teil: nägemise ähmastumine, nägemise kaotus või kahelinägemine, kõnehäired, jäsemete nõrkus, kõndimis- või tasakaaluhäired, püsiv tuimus, tundlikkuse vähenemine või kadumine, mäluaotus või segasusseisund. Need kõik võivad olla **raske ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse**, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (**PML**) sümptomid.

Kui teil esines neid sümptomeid juba enne kladriiinravi, teatage arstile nende sümptomite mis tahes muutustest.

Teatage oma arstile, kui teil esineb või kui teil on esinenud:

- maksa- või neeruhaigusi
- infektsioone
 - kui teil on infektsioon, siis ravitakse seda enne LITAKi kasutamist
 - kui märkate viiteid infektsioonidele (nagu gripisarnased sümptomid või palavik) LITAKiga ravi ajal või pärast seda, teavitage koheselt oma arsti.
- palavik

Enne ravi alustamist LITAKiga ja ravi ajal tehakse teile regulaarselt vereanalüüse, et veenduda, kas ravi alustamine või jätkamine ei kujuta teie jaoks mingit ohtu. Ravi ajal võib teie arst pidada vajalikuks teha teile vereülekandeid, et parandada vererakkude taset. Samuti kontrollitakse teie maksa- ja neerufunktsiooni.

Kui te soovite isaks saada, siis informeerige sellest oma arsti enne ravi alustamist LITAKiga. Lapse eostamine ei ole soovitatav ravi ajal ja vähemalt kuue kuu vältel pärast ravi lõppu LITAKiga. Teie arst võib soovitada sperma sügavkülmutamist (krüokonserveerimine).

Muud ravimid ja LITAK

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Kindlasti teatage oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad:

- kortikosteroide, kasutatakse tavaliselt põletikuvastase ravimina
- viirusevastased ained, kasutatakse viirusinfektsioonide raviks.

Te ei tohi kasutada LITAKit koos teiste ravimitega, mis mõjutavad luuüdis vererakkude tootmist (müelosupressioon).

Rasedus ja imetamine

Te ei tohi kasutada LITAKit, kui olete rase. Ravi ajal LITAKiga ja vähemalt kuus kuud pärast viimast LITAKi annust kasutage tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te rasestute ravi ajal, informeerige sellest viivitamatult oma arsti.

Ravi ajal LITAKiga ja vähemalt kuus kuud pärast viimast LITAKi annust ei tohi last imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

LITAK mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega, kui tunnete uimasust või pearinglust, mis võib tuleneda LITAKiga ravist tingitud väikesest vere punaliblede arvust.

3. Kuidas LITAKit kasutada

Kasutage LITAKit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi annuse arvutab välja arst vastavalt teie kehakaalule ja selgitab teile detailsemat raviplaani. Soovitatav päevane annus on 0,14 mg/kg kehakaalu kohta viiel järjestikusel päeval (ühe ravimiga ravikuur).

LITAKit tuleb naha alla süstida (subkutaanne süste) iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal. Kui te süstite LITAKit endale ise, siis esmalt õpetab teid arst või meditsiiniõde. Käesoleva infolehe lõpus on ära toodud detailsed juhendid süstimiseks.

Kusihappe liia vähendamiseks võite saada ka toimeainena allapurinooli sisaldavat ravimit.

Kui te kasutate rohkem LITAKit kui ette nähtud

Juhul kui süstite vale koguse, teatage koheselt oma arstile.

Kui te unustate LITAKit kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Juhul kui unustasite süstida, teatage kohe arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka LITAK põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teatage kohe arstile, kui teil LITAKiga ravi käigus või pärast seda esineb:

- mis tahes infektsioone (nagu gripisarnased sümptomid)
- palavik

Pahaloomuliste (vähkitekitavate) haiguste korduvat esinemist ei saa välistada. See tähendab, et teil kujuneb tulevikus veidi suurem oht haigestuda pahaloomulistesse haigustesse kui tervetel inimestel. See veidi suurem oht võib olla tingitud karvrakulisest leukeemiast või selle haiguse raviks kasutatud ravimeetoditest, sealhulgas LITAKist.

Esineda võivad järgmised kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Infektsioonid
- Palavik
- Teatud vere valgeliblede (neutrofiilid, lümfotsüüdid) ja vereliistakute madal arvukus vereanalüüsides
- Vere punaliblede madal arvukus, mis võib põhjustada aneemiat, koos väsimuse ja uimasuse sümptomitega
- Keha immuunsüsteemi nõrgenemine
- Peavalu, uimasus
- Ebataoline hingamiskahin, ebataoline rindkerekahin, köha
- Üldine halb enesetunne, oksendamine, kõhukinnisus ja kõhulahtisus
- Nahalööve, nahaturse, süstekoha punetus ja valulikkus, higistamine
- Nahareaktsioonid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad harilikult mõne päevaga
- Jõuetus, külmavärinad, söögiisu vähenemine
- Nõrkus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Pahaloomulise (vähkitekitava) haiguse korduv esinemine
- Vereliistakute madal arvukus, mis võib põhjustada ebataolist veritsemist (nt nina ja naha veritsemine)
- Unetus, ärevus
- Südame löögisageduse suurenemine, südamekahin, hüpotensioon, südamelihase isheemia
- Õhupuudus, põletikulised tursekolded kopsus (kopsuinfiltraadid), suu ja keele limaskesta põletik
- Kõhuvalu, gaasi liigne kogunemine maos ja soolestikus (kõhupuhitus), maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate (bilirubiin ja transaminaasid) sisalduse kerge ja mööduv kõrgenemine
- Nahasügelus, nõgeslööve, naha punetus ja valulikkus
- Turse, üldine halb enesetunne, valu (lihase-, liigese- ja luuvalu)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- Vere punaliblede lagunemisest põhjustatud aneemia
- Unisus, naha tuimus ja kirvendus, nõrkus, letargia, perifeersete närvide häired, segadus, koordinatsioonihäire
- Silmapõletik
- Kurgupõletik
- Veenipõletik
- Tugev kehakaalu langus

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st)

- Maksafunktsiooni halvenemine
- Neerufunktsiooni halvenemine
- Kasvaja ravi tõttu kasvajakude lagunemisest põhjustatud komplikatsioonid
- Äratõukereaktsioon vereülekannete vastu
- Teatud vere valgeliblede (eosinofiilid) kõrgem tase
- Aju insult
- Kõne- ja neelamishäired
- Südameseiskumine
- Ebaregulaarne südamerütm
- Südame võimetus tagada piisavat vereringet
- Sooleummistus
- Tõsised allergilised nahareaktsioonid (Stevensi-Johnsoni sündroom või Lyelli sündroom).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

- Depressioon, epilepsiahoog
- Silmalau paistetus
- Veretromb kopsus
- Sapipõie põletik
- Organite funktsiooni halvenemine keha poolt suures koguses toodetud spetsiifilise aine (glükoproteiin) tõttu.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LITAKit säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Ärge kasutage LITAKit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja välispakendil pärast „Kõlblik kuni: / EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ärge kasutage LITAKit, kui täheldate, et viaal on kahjustatud või et lahus pole selge ja sisaldab sadet.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LITAK sisaldab

- Toimeaine on kladribiin. Iga ml lahust sisaldab 2 mg kladribiini. Iga viaal sisaldab 10 mg kladribiini 5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas LITAK välja näeb ja pakendi sisu

LITAK on saadaval klaasist viaalides, mis sisaldavad 5 ml selget värvitut süstelahust. Pakendi suurus 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

SÜSTIMISE JUHISED

Käesolev lõik sisaldab informatsiooni LITAKi süstimise kohta. On oluline, et te ei püüaks ennast süstida enne, kui arst või meditsiiniõde on teid instrueerinud. Arst ütleb teile, kui palju LITAKit te vajate ja kui tihti ja millal te peate ennast süstima. LITAKit tuleb süstida koosse kohe naha alla (subkutaanne süste). Kui teil on süstimise osas mingeid küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

LITAK on tsütotoksiline ja seetõttu tuleb seda ettevaatlikult käsitseda. Kui patsient ei süsti ise endale LITAKit, on LITAKi käsitlemisel ja manustamisel soovitatav kasutada ühekordseid kindaid ja kaitseriietust. Kui LITAK satub nahale või silma, loputage kokkupuutunud kohta koheselt suure koguse veega. Rasedad peavad LITAKiga kokkupuudet vältima.

Mida süstimiseks vaja on?

Endale subkutaanse süste tegemiseks vajate:

- ühte LITAKi viaali (või kahte viaali, kui peate korraga süstima rohkem kui 5 ml). Ärge kasutage viaale, mis on kahjustatud või kui lahus pole selge või kui see sisaldab sadet.
- ühte steriilset süstalt (näiteks 10 ml LUER-tüüpi süstal);
- ühte steriilset süstenõela (näiteks 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4 ”);
- alkoholiga niisutatud vatitupse;
- torkekindlat konteinerit kasutatud süstla ohutuks kõrvaldamiseks.

Mida tuleb teha enne LITAKi subkutaanset süstimist?

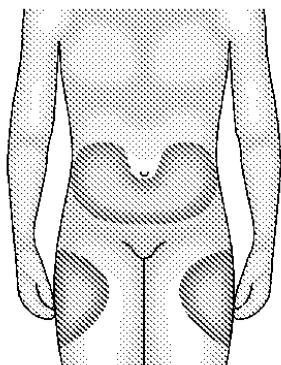
1. Enne süstimist laske LITAKil toatemperatuurini soojeneda.
2. Peske hoolikalt käed.
3. Leidke mugav ja hästivalgustatud koht ning asetage kõik vajalik endale käeulatusse.

Kuidas süstal süstimiseks ette valmistatakse?

Enne LITAKi süstimist toimige alljärgnevalt.

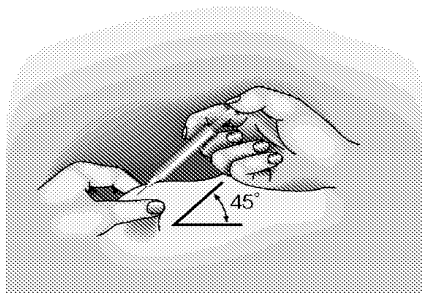
1. Eemaldage LITAKi viaalilt punane kaitsekork. Ärge eemaldage viaali kummist punnkorki. Puhastage kummikorgi välispind alkoholiga niisutatud vatitupsuga. Eemaldage süstal ilma selle otsa puudutamata pakendist. Eemaldage süstenõel pakendist ja kinnitage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage ilma süstenõela puudutamata nõela kate.
2. Suruge nõel läbi viaali kummist punnkorgi ja keerake viaal koos süstlaga teistpidi. Veenduge, et nõela ots oleks lahuses.
3. Tõmmake vajalik kogus LITAKit süstlakolbi väljapoole tõmmates süstlasse (teie arst ütleb teile, mitu milliliitrit LITAKit peate endale süstima).
4. Tõmmake nõel viaalist välja.
5. Veenduge, et süstlas ei oleks õhku: keerake süstlanõel ülespoole ja suruge õhk süstlast välja.
6. Kontrollige, et süstlas on õige kogus ravimit.
7. Süstige ravim kohe.

Kuhu LITAKit süstitakse?



Kõige sobivamad endale süstimise kohad on toodud kõrvaloleval joonisel: nendeks on reite ülaosa ja kõht, välja arvatud naba ümbrus. Kui ravimit süstib keegi teine, võib süstida ka õlavarre välisküljele ja tuharatesse.

Kuidas LITAKit süstitakse?



1. Desinfitseerige alkoholiga niisutatud vatitupsu abil nahk, oodake, kuni nahk kuivab ja haarake nahk pöidla ja nimetissõrme vahele, ilma seda pigistamata.
2. Suruge nõel umbes 45° nurga all kindlalt läbi naha, nagu on näidatud kõrvaloleval pildil.
3. Tõmmake süstlakolbi pisut tagasi veendumaks, et nõel ei sattunud veresoonde. Juhul kui süstlasse tuleb verd, tõmmake nõel nahast välja ja proovige süstimit uuesti mõnes teises kohas.
4. Süstige lahust aeglaselt ja ühtlaselt umbes ühe minuti vältel, hoides nahka sõrmede vahel ja nõela nahaaluses koes.
5. Pärast süstimit eemaldage nõel.
6. Asetage kasutatud süstal torkekindlasse konteinerisse. Igaks süstimiseks kasutage uut süstalt ja nõela. Viaalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Järelejäänud lahus andke hävitamiseks oma arstile või apteekrile.

Kasutatud süstalde hävitamine

Asetage kasutatud süstal torkekindlasse konteinerisse ja hoidke neid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Saatke torkekindlad konteinerid hävitamisele vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhistele.

Ärge visake süstlaid tavalisse prügikasti.