

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LITAK 2 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml liuosta sisältää 2 mg kladribiinia (2-CdA). Jokainen injektioampulli sisältää 10 mg kladribiinia 5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

LITAK on tarkoitettu karvasoluleukemian hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon LITAK-valmisteella saa aloittaa syövän solunsalpaajahoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Karvasoluleukemiassa suositusannostus on yksi LITAK-injektio ihon alle päivittäisenä kertaannoksena 0,14 mg/painokilo viitenä peräkkäisenä päivänä kertaalleen.

Yllä olevasta lääkkeen annostuksesta ei ole syytä poiketa.

#### *Iäkkäät potilaat*

Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on kokemusta rajoitetusti. Iäkkäiden potilaiden hoito tulee arvioida yksilöllisesti. Veriarvoja sekä munuaisten ja maksan toimintoa on tarkkailtava huolella. Riski on tarkoin arvioitava tapauksittain (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Kladribiinin käytöstä potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. LITAK on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma  $\leq 50$  ml/min) tai joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -aste  $> 6$ ) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

LITAK-valmisteen käyttö alle 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

LITAK annetaan käyttövalmiina injektionesteenä, liuos. Suositeltu annos imetään suoraan ruiskulla ja pistetään injektiona ihon alle laimentamatta. LITAK-valmisteen ulkonäkö tulisi tarkastaa mahdollisten hiukkasten tai poikkeavan värin varalta ennen antoa. Anna LITAK-valmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### *Lääkkeen anto itse potilaan toimesta*

Potilas voi itse antaa LITAK-valmisteen. Potilaille tulee antaa asianmukainen ohjeistus ja opastus. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat pakkausselosteessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

Alle 18-vuotiaat potilaat.

Kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma  $\leq 50$  ml/min) tai kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh aste  $> 6$ ) (ks. myös kohta 4.4).

Muiden myelosuppressiivisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kladribiini on antineoplastinen ja immunosuppressiivinen lääkeaine, joka voi aiheuttaa huomattavia toksisia haittavaikutuksia, esim. myelo- ja immunosuppressiota, pitkään kestävästä lymfosytopeniasta ja opportunistisia infektiota. Kladribiinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin hematologisen ja ei-hematologisen lääketoksisuuden varalta.

Erityinen varovaisuus on paikallaan ja haitta-/hyötysuhde on tarkoin arvioitava, jos kladribiinihoitoa ollaan harkitsemassa potilaille, joilla on suurentunut infektoriski, ilmeinen luuytimen toiminnanvajausta tai luuydininfektio, edeltäviä myelosuppressiivisia hoitoja tai epäilty tai todettu munuaisten ja maksan vajaatoiminta. Aktiivista infektiota sairastavat potilaat on syytä hoitaa infektion syyn mukaisesti ennen kladribiinihoidon aloittamista. Vaikei infektion vastaista profylaksia yleensä suositella, se saattaa olla ennen kladribiinihoidon aloittamista hyödyllistä potilaille, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä tai agranulosytoosi.

Jos potilaalle ilmaantuu vakavia merkkejä toksisuudesta, on lääkärin syytä harkita lääkevalmisteen annon siirtämistä tai lopettamista, kunnes vakavat komplikaatiot ovat väistyneet. Jos potilaalle ilmaantuu infektio, on syytä tarvittaessa aloittaa mikrobilääkehoito.

Kladribiinia saaville potilaille suositellaan annettavan säteilytettyjä verituotteita transfuusiosta johtuvan käänteishyljintäsairauden (graft-versus-host) ehkäisemiseksi (Ta-GVHD).

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Kladribiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu PML-tapauksia, joissa on ollut myös kuolemaan johtaneita tapauksia. PML:stä on ilmoitettu kuuden kuukauden tai jopa usean vuoden kuluttua kladribiinihoidon jälkeen. Useissa näistä tapauksista on ilmoitettu myös yhteys pitkittyneeseen lymfopeniaan. Lääkäreiden on otettava PML huomioon tehdessään erotusdiagnoosia potilaille, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita.

PML:n mahdollisuuden selvittämiseen ehdotetaan sisällytettävän neurologin konsultaatio, aivojen magneettikuvaus sekä JC-viruksen DNA:n analyysi aivo-selkäydinnesteestä polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR:llä) tai aivobiopsia JCV:n testaamiseksi. Kielteinen tulos JCV:n PCR-tutkimuksesta ei sulje PML:ää pois. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoista diagnoosia ei voida vahvistaa. Potilaille, joilla epäillään olevan PML, ei saa antaa enää kladribiinihoitoa.

### Sekundaarikasvaimet

Kuten muutkin nukleosidianalogit, kladribiinilla hoitoon liittyy myelosuppressio ja voimakas ja pitkäaikainen immunosuppressio. Näillä lääkeaineilla hoidettaessa esiintyy sekundaarikasvaimia. Sekundaarikasvaimet ovat mahdollisia potilailla, jotka sairastavat karvasoluleukemiaa. Esiintymistiheys vaihtelee huomattavasti, yltäen 2%:sta 21%:iin. Vaara on suurimmillaan 2 vuoden kuluttua diagnosoimisesta mediaanin ollessa 40 ja 66 kuukauden välillä. Sekundaarikasvaimien kumulatiiviset esiintymistiheydet ovat 5%, 10–12% ja 13–14% vastaavasti 5, 10, ja 15 vuotta karvasoluleukemian diagnosoimisesta. Kladribiinihoidon jälkeen sekundaarikasvainten esiintyminen yltyi 0%:sta 9,5%:iin kun tarkkailuajan mediaani oli 2,8–8,5 vuotta. LITAK-hoidon jälkeen 232 karvasoluleukemiaa sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin 10 vuoden ajan, oli sekundaarikasvaimien esiintyvyys 3,4%. Suurin esiintymistiheys LITAK-valmisteella hoidettaessa oli 6,5% tarkkailun mediaanin ollessa 8,4 vuotta. Sen tähden kladribiinilla hoidettavia potilaita tulee tarkkailla säännöllisesti.

### Hematologinen toksisuus

Hoitoa seuraavan kuukauden aikana myelosuppressio on voimakkaimmillaan ja potilas saattaa tarvita punasolu- tai verihiutalesiirtoja. Jos potilaalla on luuydinlaman merkkejä, häntä on hoidettava huolella koska on varauduttava siihen, että luuydinlama vaikeutuu. Jos potilaalla on aktiivinen infektio tai infektioita epäillään, on hoidon hyötyjä ja haittoja punnittava tarkkaan. Vaikean luuytimeen kohdistuvan toksisen vaikutuksen ja pitkään kestävä immunosuppression vaara on suurentunut potilailla, joilla on taudin aiheuttama luuytimen infiltraatio tai jotka ovat aiemmin saaneet myelosuppressiivista hoitoa. Tällaisissa tapauksissa tarvitaan lääkeannoksen pienentämistä ja potilaan säännöllistä seurantaa. Pansytopenia on yleensä palautuvaa ja luuydinaplasian intensiteetti riippuu lääkkeen annoksesta. Kladribiinilla hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan sen päätyttyä on opportunististen infektioiden ilmaantuvuus todennäköisesti suurentunut. Perifeerisen verenkuvan tarkka ja säännöllinen seuranta on välttämätöntä kladribiinihoidon aikana ja vielä 2–4 kuukautta hoidon jälkeenkin mahdollisten haittavaikutusten ja niitä seuraavien komplikaatioiden (anemia, neutropenia, trombosytopenia, infektiot, hemolyyysi tai verenvuodot) toteamista, ja veriarvojen korjaantumisen seuraamista varten. Karvasoluleukemian hoitoa saavilla potilailla on usein kuumetta tuntemattomasta syystä ja ilmaantuu yleensä ensimmäisen 4 hoitoviikon aikana. Kuumeeseen syy on tutkittava asianmukaisin laboratorio- ja röntgentutkimuksin. Alle kolmasosaan kaikista kuumetapahtumista liittyy dokumentoitavissa oleva infektio. Kun kyseessä on kuume, joka liittyy infektoihin tai agranulosytoosiin, on mikrobilääkehoito aiheellista.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tutkimustietoa LITAK-valmisteen käytöstä ei ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kliinisiä kokemuksia on rajoitetusti eikä LITAK-valmisteen turvallista käyttöä näillä potilailla ole toteennäytetty (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Potilaita, joilla tiedetään olevan tai joilla epäillään munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, on hoidettava varoen. Jokaiselta LITAK-hoitoa saavalta potilaalta on ajoittain syytä selvittää munuais- ja maksatoiminta, sien kuin se on kliinisesti aiheellista.

### lääkkäät potilaat

lääkkäiden potilaiden hoito tulee arvioida yksilöllisesti. Veriarvoja sekä munuaisten ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolella. Riski on tarkoin arvioitava tapauksittain (ks. kohta 4.4).

### Tuumorilyysisyndrooman ehkäisy

Potilaille, joilla on suuri tuumorikuorma, suositetaan profylaktista allopurinolihoitoa 24 tuntia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista seerumin virtsahappopitoisuuden pitämiseksi kurissa, yhdessä riittävän tai tehostetun nesteytyksen kanssa. Suositetaan päivittäistä suun kautta otettavaa 100 mg:n allopurinoliannosta 2 viikon ajaksi. Jos seerumin virtsahappopitoisuus ylittää viitearvon, voidaan allopurinolin päivittäinen annos suurentaa 300 mg:an.

### Hedelmällisyys

Kladribiinilla hoidettuja miehiä tulisi neuvoa olemaan siittämättä lasta 6 kuukauteen hoidon jälkeen sekä kysymään neuvoa sperman säilömisestä pakastamalla ennen hoitoa, sillä kladribiinihoidossa on olemassa hedelmättömyyden mahdollisuus (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska kladribiini saattaa lisätä hematologista toksisuutta ja pahentaa luuytimen lamaa, sitä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden myelosuppressiivisten lääkevalmisteen kanssa. Kladribiinin vaikutusta muiden antineoplastisten lääkkeiden toimintaan ei ole todettu *in vitro* (esim. doksorubisiinin, vinkristiinin, sytarabiinin, syklofosfamidiin) eikä *in vivo*. Kuitenkin *in vitro* tutkimuksissa todettiin ristiresistenssiä kladribiinin ja tyypisinapin (kloorimetriinin) välillä; on raportoitu sytarabiinille *in vivo* ristiinreagoinnista aktiivisuuden häviämättä.

Samanlaisesta solunsisäisestä aineenvaihdunnasta johtuen ristiresistenssiä muiden nukleosidianalogien, kuten fludarabiiniin tai 2'-deoksikoformysiinin, kanssa saattaa ilmetä. Sen tähden ei suositella samanaikaista nukleosidianlogien käyttöä kladribiinin kanssa.

Kortikostereiden on todettu lisäävän pahanlaatuisten infektioiden riskiä niitä yhdessä kladribiinin kanssa käytettäessä, siksi niitä ei tulisi antaa yhdessä kladribiinin kanssa.

Koska vuorovaikutukset solunsisäisen fosforylaation läpikäyvien lääkevalmisteiden, kuten antiviraalisten lääkeaineiden tai adenosiinin solunoton estäjän kanssa ovat mahdollisia, ei niiden käyttöä kladribiinin kanssa suositella.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Kladribiini aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Kladribiini on eläintutkimusten ja ihmissolulinjoilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten mukaan teratogeeninen ja mutageeninen. Kladribiini on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä kladribiinihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen kladribiiniannoksen jälkeen. Jos raskaus alkaa kladribiinihoidon aikana, on naiselle kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö kladribiini ihmisen rintamaitoon. Koska vakavat haittavaikutukset rintaruokituilla imeväisillä ovat mahdollisia, imetys on vasta-aiheista kladribiinihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen kladribiiniannoksen jälkeen.

##### Hedelmällisyys

Kladribiinin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläimillä. *Cynomolgus*-apinoilla tehdyt toksisuutta selvittäneet tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kladribiini heikentää nopeasti muodostuvien solujen kypsymistä kivessolut mukaan lukien. Vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. DNA-, RNA- ja proteiinisyntheseä haittaavilla antineoplastisilla lääkeaineilla, kuten kladribiini, voidaan mahdollisesti odottaa olevan haittavaikutuksia ihmisen gametogeneesiin (ks. kohta 5.3).

Kladribiinilla hoidettuja miehiä tulee neuvoa olemaan siittämättä lasta 6 kuukauden aikana hoidon jälkeen ja hakeutumaan ennen hoitoa neuvontaan koskien siittiöiden säilömistä pakastamalla kladribiinihoidon aiheuttaman hedelmättömyyden mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

LITAK-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilailla esiintyy tiettyjä haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa suorituskykyyn (esim. huimaus, hyvin yleinen, tai uneliaisuus, jota saattaa esiintyä hyvin yleisen anemian vuoksi), heitä tulee kehottaa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seuraavat hyvin yleiset haittavaikutukset on todettu kladribiinilla tehdyissä kolmessa tärkeimmässä kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 279 eri aiheista hoidettua potilasta sekä 62 karvasoluleukemian (hairy cell leukaemia = HCL) vuoksi hoidettua potilasta: myelosuppressio, etenkin vaikea neutropenia (41%:lla (113/279), HCL 98%:lla (61/62)), vaikea trombosytopenia (21%:lla (58/279), HCL 50%:lla (31/62)) ja vaikea anemia (14%:lla (21/150), HCL 55%:lla (34/62)) sekä vaikea immunosuppressio/lymfopenia (63%:lla (176/279), HCL 95%:lla (59/62)), infektiota (39%:lla (110/279), HCL 58%:lla (36/62)) ja kuume (jopa 64%:lla).

Veriviljelynegatiivista kuumeilua ilmaantuu kladribiinihoidon seurauksena keskimäärin 10–40 %:lle karvasoluleukemiapotilaista ja sitä todetaan vain harvoin muita syöpätauteja sairastavilla potilailla. Ihottumaa (2–31%) on todettu pääasiassa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita tunnetusti ihottumia aiheuttavia lääkevalmisteita (antibiootteja ja/tai allopurinolia). Kladribiinihoidon aikana on potilailla todettu ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia (5–28%), oksentelua (1–13%) ja ripulia (3–12%) sekä uupumista (2–48%), päänsärkyä (1–23%) ja ruokahalun huononemista (1–22%). Kladribiini ei aiheuta alopesiaa: lievää ja ohimenevää, muutaman päivän kestävä alopesiaa todettiin 4/523 potilaasta, minkä ei kuitenkaan varmasti voitu todeta johtuvan kladribiinin käytöstä.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Raportoidut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa esiintymisluokkineen ja elinjärjestelmineen. Esiintymistiheys on määritelty seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Ole hyvä ja katso taulukon alapuolelta haittavaikutusten ankaruus.

Infektiot	Hyvin yleinen: infektiot * (esim. pneumonia *, septikemia *)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen: sekundaarimalignomat * Harvinainen: tumorilyysioireyhtymä *
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen: pansytopenia/myelosuppressio *, neutropenia, trombositopenia, anemia, lymfopenia Melko harvinainen: hemolyyttinen anemia * Harvinainen: hypereosinofilia Hyvin harvinainen: amyloidoosi
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen: immunosuppressio* Harvinainen: käännteishyljintä *
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen: heikentynyt ruokahalu Melko harvinainen: näivetys
Hermosto	Hyvin yleinen: päänsärky, huimaus Yleinen: unettomuus, levottomuus Melko harvinainen: uneliaisuus, parestesia, uupumus, polyneuropatia, sekavuus, ataksia Harvinainen: apopleksia, neurologiset puhe- ja nielemishäiriöt Hyvin harvinainen: masennus, epileptinen kohtaus
Silmät	Melko harvinainen: sidekalvontulehdus Hyvin harvinainen: blefariitti
Sydän	Yleinen: takykardia, sydämen sivuääni, hypotensio, nenäverenvuoto, sydänlihaskemia * Harvinainen: sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, sydämen dekompenaatio
Verisuonisto	Hyvin yleinen: purpura Yleinen: verenpurkaumat, verenvuodot * Melko harvinainen: flebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen: epänormaalit hengitysäänet, epänormaalit rintakehän äänet, yskä Yleinen: hengenahdistus, interstitiaaliset infiltraatit keuhkoissa yleensä infektiosta johtuen, limakalvontulehdus Melko harvinainen: faryngiitti Hyvin harvinainen: keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli Yleinen: ruoansulatuskanavan kipu, ilmavaivat Harvinainen: ileus
Maksa ja sappi	Yleinen: palautuva, yleensä vähäinen bilirubiiniarvon ja transaminaasien arvon suureneminen Harvinainen: maksan vajaatoiminta Hyvin harvinainen: sappirakon tulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen: ihottuma, paikallinen eksanteema, hikoilu Yleinen: kutina, ihon kipu, punoitus, nokkosihottuma Melko harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä / Lyellin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen: lihaskipu, nivelkipu, niveltulehdus, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen: munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: pistospaikan reaktiot, kuume, väsymys, vilunväristykset, heikotus Yleinen: pöhöt, pahoinvointi, kipu

\* katso alapuolen kuvaus

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Muut kuin vereen liittyvät haittavaikutukset*

Useimmat potilaan muut kuin vereen liittyvät haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Pahoinvointilääkettä ei yleensä tarvita. Ihon ja ihonalaisen kudoksen haittavaikutukset ovat useimmiten lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä, ja häviävät tavallisesti 30 päivän kuluessa.

### *Verenkuva*

Koska useimmilla akuuttia karvasoluleukemiaa sairastavilla potilailla on taudin alussa sytopeniaa, etenkin neutropeniaa, on yli 90%:lla tapauksista ohimeneviä vaikean neutropenian ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ) vaiheita. Hematopoieettisten kasvutekijöiden käyttö ei paranna neutrofiiliarvon korjautumista eikä vähennä kuumeiluvaiheiden ilmaantuvuutta. Noin 20–30%:lla kaikista potilaista on todettu vaikeaa ( $< 50 \times 10^9/l$ ) trombosytopeniaa. On odotettavissa, että potilaille ilmaantuu useita kuukausia kestävä lymfosytopenia ja immunosuppressio suurentuneine infektioriskeineen. Sytotoksisten T-lymfosyyttien ja luonnollisten tappajasolujen (natural killer cells) määrät korjautuvat 3–12 kuukauden kuluessa. T-auttajasolujen ja B-lymfosyyttien täydellinen korjautuminen kestää jopa 2 vuotta. Kladribiini vähentää huomattavasti ja pitkään T-lymfosyyttien CD4+ ja CD8+ määrää. Nykyisellään ei ole kokemuksia siitä, millaiset mahdolliset pitkäaikaiset seuraukset tällaisesta immunosuppressiosta saattaisi olla.

### *Infektiot*

Vakavia, pitkään kestäneitä lymfosytopenioita, joita ei kuitenkaan ole voitu yhdistää infektiivisiin myöhäiskomplikaatioihin on raportoitu harvoin. Hyvin yleisiä vakavia komplikaatioita, jotka joissakin tapauksissa päätyvät kuolemaan, ovat opportunistiset infektiot (kuten *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, listeria, candida, herpesvirukset, sytomegalovirus ja atyyppiset mykobakteerit). Kun LITAK-hoitoannos oli 0,7 mg/painokilo hoitojaksoa kohti, sai 40% potilaista infektion. Nämä infektiot olivat keskimäärin vakavampia kuin ne, jotka ilmaantuivat 27%:lle niistä potilaista, joita hoidettiin pienennetyllä 0,5 mg/painokilon annoksella hoitojaksoa kohden. Standardihoitoannosta saaneista karvasoluleukemiapotilaista 43% sai infektiokomplikaation. Näistä kolmanneksen on katsottava olleen vakava (esim. septikemia, pneumonia). Ainakin 10 tapausta, joissa potilas on saanut akuutin autoimmuunihemolyyttisen anemian, on raportoitu. Kaikkia potilaita hoidettiin menestyksellisesti kortikosteroideilla.

### *Harvinaiset vakavat haittavaikutukset*

Vakavista haittavaikutuksista, kuten ileus, vaikea maksan vajaatoiminta, munuaisen vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, sydämen dekompensointi, aivohalvaus, puhumiseen ja nielemiseen liittyy neurologinen häiriö, tuumorilyysisyndrooma ja siihen liittynyt munuaisten vajaatoiminta, transfuusioon liittyvä käänneishyljintä, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / Lyellin oireyhtymä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), hemolyyttinen anemia sekä hypereosinofilia (johon on liittynyt punoittava ihottuma, kutina ja kasvojen turvotus) on raportoitu harvoin.

### *Kuolemantapaukset*

Valtaosa lääkevalmisteeseen liittyvistä kuolemantapauksista johtuu infektiokomplikaatioista. LITAK-solunsalpaajahoidon yhteydessä on raportoitu lisäksi muita harvinaisia kuolemaan johtaneita tapauksia, kuten sekundaarikasvaimia, aivo- ja sydäninfarkteja, säteilyttämättömän veren toistuvan antamisen aiheuttamaa käänneishyljintää sekä tuumorilyysisyndroomaa hyperurikemiaa, metabolista asidoosia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (TUT) kautta ilmoittaminen on mahdollista. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (TUT) kautta ilmoittaminen on mahdollista. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (TUT) kautta ilmoittaminen on mahdollista. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (TUT) kautta ilmoittaminen on mahdollista. [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.



## 4.9 Yliannostus

Yliannoksen jälkeen usein havaittuja oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vaikea luuydinlama (johon on liittynyt anemia, trombosytopenia, leukopenia ja agranulocytoosi), akuutti munuaisten vajaatoiminta sekä palautumaton hermostoon kohdistunut toksisuus (osittainen alaraajahalvaus / nelirajahalvaus), Guillain-Barrén oireyhtymä sekä Brown-Séquardin oireyhtymä. Akuuttia, palautumatonta neuro- ja nefrotoksisuutta on todettu yksittäisillä potilailla, joita on hoidettu  $\geq 4$  kertaa karvasoluleukemian suositusannosta suuremmalla annoksella.

Spesifistä antidoottia ei ole. Kladribiinin yliannoksen saaneen potilaan hoito koostuu lääkeannon välittömästä lopettamisesta, tarkasta seurannasta sekä asianmukaisiin tukitoimiin ryhtymisestä (verensiirto, dialyysi, hemofiltratio, infektioiden hoito jne). Kladribiinin yliannoksen saaneita potilaita on seurattava hematologisesti ainakin neljän viikon ajan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: puriinianalogit, ATC-koodi: L01BB04

Kladribiini on puriin nukleosidianalogi joka toimii antimetaboliittina. Kladribiini poikkeaa luonnollisesta vastineestaan 2'-deoksiadenosiinista siten, että kloori on korvattu vetyatomilla molekyylin asemassa 2. Tämä aiheuttaa sen, että kladribiinimolekyylin deaminaatio adensiinideaminaasin toimesta estyy.

#### Vaikutusmekanismi

Kladribiini on aihiolääke, joka kulkeutuu soluihin nopeasti parenteraalisen annon jälkeen. Se fosforyloituu solunsisäisesti aktiiviseksi 2-klorodeoksiadenosiini-5'-trifosfaattinukleotidiksi (CdATP) deoksisytidiinikinaasin (dCK) vaikutuksesta. Aktiivista CdATP:tä kumuloituu ensisijaisesti soluihin, joissa on suuri dCK-aktiivisuus ja pieni deoksinukleotidaasiaktiivisuus, eli etenkin lymfosyytteihin ja muihin hematopoieettisiin soluihin. Kladribiinin sytotoksisuus on sidoksissa annokseen. Muihin kuin vertamuodostaviin soluihin ei nähtävästi ole vaikutusta, ja tämä selittää miksi kladribiinin toksisten vaikutusten ilmaantuvuus muissa kuin vertamuodostavien elinten kudoksissa on pieni.

Vastakohtana muille nukleosidianalogeille kladribiini on toksinen niin nopeasti jakautuville kuin leptilassakin oleville soluille. Kladribiini ei ollut sytotoksinen solidien kasvainten solulinjoissa. Kladribiinin toimintamekanismi on CdATP:n inkorporoituminen DNA-juosteisiin: Uuden DNA:n synteesi jakautuvissa soluissa salpautuu ja DNA:n korjautumismekanismi estyy, ja tästä seuraa että rikkoutuneita DNA-juosteita kumuloituu ja NAD:n (nikotiiniamidiadeniininidinukleotidi) ja ATP:n pitoisuudet myös leptilassa olevissa soluissa pienenevät. CdATP estää myös ribonukleotidireduktaasia, entsyymiä, joka huolehtii ribonukleotidien muuntumisesta deoksiribonukleotideiksi. Solunsisäisen energian ehtymisestä ja apoptoosista seuraa solukuolema.

#### Kliininen teho

63 karvasoluleukemiaa sairastavaa potilasta (33 vastadiagnosoitua potilasta ja 30 potilasta, joiden sairaus uusiutui tai eteni) hoidettiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa LITAK-valmistetta annettiin ihon alle. Kokonaisvaste oli 97% pitkäaikaisella elpymällä, ja 73%:lla potilaista täydellinen elpymä jatkui neljä vuotta kestäneen seuranta-ajan.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Parenteraalisen annon jälkeen kladribiini on biologisesti täysin hyödynnettävissä; plasmapitoisuus-aikakäyrän alla olevan pinta-alan (area under the curve = AUC) keskiarvo on samanlainen jatkuvan tai jaksoittaisen 2 tunnin laskimoinfuusion ja ihon alle annetun injektion jälkeen.

### Jakautuminen

0,14 mg/kg kladribiiniannoksen ihon alle pistetyn injektion jälkeen  $C_{max}$  on 91 ng/ml, joka saavutetaan keskimäärin jo 20 minuutin kuluttua. Toisessa tutkimuksessa, jossa annos oli 0,10 mg/painokilo/vrk, oli suurin plasmapitoisuus  $C_{max}$  jatkuvan laskimoinfuusion jälkeen 5,1 ng/ml ( $t_{max}$ : 12 tuntia) verrattuna 51 ng/ml:aan ihon alle annetun injektion jälkeen ( $t_{max}$ : 25 minuuttia).

Solunsisäinen kladribiinipitoisuus ylittää sen plasman lääkeainepitoisuuden 128–375-kertaisesti.

Kladribiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on 9,2 l/kg. Kladribiini sitoutuu plasman proteiineihin keskimäärin 25-prosenttisesti, mutta yksilöiden välillä on melkoista vaihtelua (5–50 %).

### Biotransformaatio

Aihiolääke kladribiini metaboloituu solunsisäisesti, ensisijaisesti deoksisytidiinikinaasin vaikutuksesta 2-klorodeoksiadenosiini-5'-monofosfaatiksi, joka edelleen fosforyloituu nukleosidimonofosfaattikinaasin vaikutuksesta difosfaatiksi ja nukleosididifosfaattikinaasin vaikutuksesta aktiiviseksi metaboliitiksi, 2-klorodeoksiadenosiini-5'-trifosfaatiksi (CdATP).

### Eliminaatio

Ihmisillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että plasman kladribiinipitoisuutta kuvaava pitoisuuskäyrä sopii kaksi- tai kolmitilamalliin, jossa puoliintumisaika  $\alpha$  on keskimäärin 35 minuuttia ja  $\beta$  6,7 tuntia. Injektiona ihon alle annetun kladribiiniannoksen kaksieksponeentiaalinen seerumipitoisuuden pieneneminen on verrattavissa eliminaatiomuuttujiltaan kahden tunnin laskimoon annettuun infuusion, jossa ensivaiheen puoliintumisaika on n. 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika n. 11 tuntia. Kladribiininukleotidien solunsisäinen retentioaika *in vivo* on selvästi pidempi kuin lääkkeen retentioaika seerumissa: Lääkkeen solunsisäiseksi puoliintumisajaksi  $t_{1/2}$  leukeemisissa soluissa saatiin aluksi 15 tuntia ja myöhemmin yli 30 tuntia.

Kladribiini poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Kladribiinin kokonaisannoksesta poistuu metaboloitumattomana munuaisten kautta laskimoon annetun kahden tunnin infuusion jälkeen 15%, ja ihon alle annetun annoksen jälkeen 18% 24 tunnin kuluessa annosta. Ei tiedetä, mihin loput annoksesta päättyy. Keskimääräinen plasmapuhdistuma on 794 ml/min laskimoon annetun infuusion jälkeen ja 814 ml/min ihon alle annetun injektion jälkeen, kun annos on 0,10 mg/painokilo/vrk.

### Erytisyryhmät

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Ei ole tutkimuksia, joissa munuaisten tai maksan toiminnanvajausta sairastavat potilaat olisivat käyttäneet kladribiinia (ks. myös kohta 4.2 ja kohta 4.4). Kliinisiä kokemuksia on hyvin rajoitetusti ja LITAK-valmisteen turvallista käyttöä näillä potilailla ei ole vielä näytetty toteen. LITAK on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriksille potilaille*

LITAK-valmisteen käyttöä lapsille ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Käytöstä yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän tietoja. Iäkkäiden potilaiden hoito tulee arvioida yksilöllisesti. Veriarvoja sekä munuaisten ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolella.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiirille kladribiini todettiin akuutisti kohtalaisen toksiseksi, LD<sub>50</sub> oli 150 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna.

Cynomolgus-apinoissa tehdyissä tutkimuksissa annettiin lääkettä jatkuvana laskimoinfuusiona 7–14 vuorokauden ajan. Kohde-eliminä olivat immuunijärjestelmä ( $\geq 0,3$  mg/kg/vrk), luuydin, iho, limakalvot, hermojärjestelmä ja kivekset ( $\geq 0,6$  mg/kg/vrk) sekä munuaiset ( $\geq 1$  mg/kg/vrk). Jolleivät altistukset johtaneet kuolemaan, osoitettiin, että useimmat vaikutukset ovat altistuksen päätyttyä hitaasti palautuvia.

Kladribiini aiheuttaa epämuodostumia hiirissä (annoksilla 1,5–3,0 mg/kg/vrk gestaatiopäivinä 6–15). Vaikutuksia rintalastan luutumisen ilmeni 1,5 ja 3,0 mg/kg/vrk annoksilla. Lisääntyneet resorptiot, pienentyneet elävät poikueet, sikiön painon aleneminen ja lisääntyneitä pään, kehon, raajojen epämuodostumia todettiin 3,0 mg/kg/vrk annoksilla. Kaneissa kladribiini aiheutti epämuodostumia 3,0 mg/kg/vrk annetuilla annoksilla (gestaatiopäivinä 7–19). Tällä annoksella todettiin sekä vaikeita raajojen epämuodostumia että huomattava sikiön keskiarvopainon aleneminen. Heikentynyt luutuminen todettiin annoksella 1,0 mg/kg/vrk.

#### Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Kladribiinin mahdollisen karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkään kestäneitä eläinkokeita. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei kladribiinin karsinogeenisuutta ihmisellä voi arvioida.

Kladribiini on sytotoksinen lääke, joka aiheuttaa mutaatioita viljellyissä nisäkässoluissa. Kladribiini inkorporoituu DNA-juosteisiin ja estää DNA:n synteesiä ja korjautumista. Kladribiinaltistus aiheuttaa DNA:n fragmentoitumista ja solukuolemaa erilaisissa normaaleissa ja leukeemisissa soluissa ja solulinjoissa pitoisuusvälillä 5 nM–20  $\mu$ M.

#### Hedelmällisyys

Kladribiinin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa. Cynomolgus-apinoissa tehdyissä toksisuustutkimuksissa ilmeni kuitenkin, että kladribiini estää nopeasti lisääntyvien solujen kypsymistä, ja tämä koskee myös kivessoluja. Lääkkeen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä. Kladribiinin kaltaisten antineoplastisten lääkkeiden, jotka puuttuvat DNA:n ja RNA:n ja proteiinien synteesiin, voidaan odottaa vaikuttavan haitallisesti ihmisen sukusolujen kypsymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)  
Suolahappo (pH:n säätämistä varten)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

LITAK-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

Mikäli injektiopullon avaaminen aiheuttaa mikrobiologisen kontaminaatoriskin, valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 ml tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa kumitulppa (bromibutyyli) ja alumiininen repäisykorkki.

Pakkaukset sisältävät 1 tai 5 injektiopulloa, joista jokainen sisältää 5 ml liuosta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

On syytä noudattaa asianmukaisia menettelytapoja antineoplastisten lääkevalmisteiden käsittelystä ja hävittämisestä. Sytotoksisia lääkkeitä on käsiteltävä varoen. Raskaana olevien naisten on varottava kosketusta lääkkeeseen. On suositeltavaa käyttää kertakäyttökäsineitä ja suojavaatteita LITAK-valmistetta käsiteltäessä ja annettaessa. Jos LITAK-valmistetta joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, kyseinen alue on heti huuhdeltava runsaalla vedellä.

Ennen potilaalle antoa parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymisen varalta.

Injektiopullot ovat kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14/04/2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27/03/2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN TAI KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

**B. TOIMITTAMISEEN TAI KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA (1 INJEKTIOPULLON PAKKAUS)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LITAK 2 mg/ml injektioneste, liuos  
kladriibiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen ml nestettä sisältää 2 mg kladriibiinia  
10 mg / 5 ml

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää natriumkloridia, natriumhydroksidia (pH:n säätämistä varten), suolahappoa (pH:n säätämistä varten) ja injektionesteisiin käytettävää vettä

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 injektiopullo sisältää 5 ml injektionestettä, liuos.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytotoksinen. Erityiset käsittelyohjeet (ks. pakkausseloste)

Vain kertakäyttöön

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/275/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA (5 INJEKTIOPULLON PAKKAUS)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LITAK 2 mg/ml injektioneste, liuos  
kladribiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen ml nestettä sisältää 2 mg kladribiinia  
10 mg / 5 ml

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää natriumkloridia, natriumhydroksidia (pH:n säätämistä varten), suolahappoa (pH:n säätämistä varten) ja injektionesteisiin käytettävää vettä

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

5 injektiopulloa, joista jokaisessa 5 ml injektionestettä, liuos

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytotoksinen. Erityiset käsittelyohjeet (ks. pakkausseloste)

Vain kertakäyttöön

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/275/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

LITAK 2 mg/ml injektioneste, liuos  
kladribiini  
Ihon alle

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 mg / 5 ml

**6. MUUTA**

Sytotoksinen

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

### LITAK 2 mg/ml injektioneste, liuos kladriibiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä LITAK on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LITAKia
3. Miten LITAKia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LITAKin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä LITAK on ja mihin sitä käytetään**

LITAK sisältää vaikuttavaa ainetta kladriibiinia. Kladriibiini on sytostaattinen aine. Se vaikuttaa pahanlaatuisten (syöpäisten) valkoisten verisolujen kasvuun, joilla on tärkeä merkitys karvasoluleukemiassa. LITAKia käytetään tämän sairauden hoitoon.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LITAKia**

**Älä käytä LITAKia,**

- jos olet allerginen kladriibiinille tai LITAKin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai imetät
- jos olet alle 18-vuotias
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat verisolujen tuotantoon luuytimessä (myelosuppressio).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät LITAKia.

**Kerro lääkärille tai hoitajalle heti** missä tahansa hoidon vaiheessa tai sen jälkeen, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista: näön hämärtyminen, näönmenetys tai kaksoiskuvia, puhevaikeuksia, käden tai jalan heikkoutta, muutoksia kävelytavassa tai tasapaino-ongelmia, pysyvää puutumista, tuntoaistin heikkenemistä tai häviämistä, muistinmenetystä tai sekavuutta. Nämä kaikki voivat olla oireita **vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivosairaudesta**, jonka nimi on progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

Jos sinulla on ollut näitä oireita ennen kladriibiinihoitoa, **kerro lääkärille**, jos näissä oireissa tapahtuu muutoksia.

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut:

- maksa- tai munuaisongelmia
- **infektioita**
  - jos sinulla on infektio, se hoidetaan, ennen kuin aloitat LITAKin käytön
  - jos huomaat tulehduksen oireita (kuten vilustumisoireita tai kuumetta) LITAK-lääkityksen aikana tai sen jälkeen, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.
- kuumetta.

Ennen LITAK-hoitoa ja sen aikana sinulta otetaan säännöllisin välein verikokeita, joilla tarkastetaan, onko lääkkeen annon jatkaminen turvallista. Lääkäri saattaa päättää sinulle tarpeellisesta verensiirrosta verisolujen määrän parantamiseksi. Myös maksan ja munuaisten toiminta tarkastetaan.

Jos suunnittelet lapsen siittämistä, kerro siitä lääkärille ennen LITAK-lääkityksen aloittamista. Lasta ei tulisi siittää hoidon aikana eikä 6 kuukauteen LITAK-hoidon päätyttyä. Lääkäri saattaa neuvoa sperman syväjäädytysmahdollisuudesta (säilöminen pakastamalla).

### **Muut lääkevalmisteet ja LITAK**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät:

- kortikosteroideja, joita käytetään yleisesti tulehdusten hoitoon
- virusten kasvua estäviä aineita, joita käytetään virusinfektioiden hoitoon.

Älä käytä LITAKia sellaisten muiden lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat verisolujen tuotantoon luuytimessä (myelosuppressio).

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä LITAKia, jos olet raskaana. Sinun on huolehdittava riittävästä ehkäisystä hoidon aikana ja vielä ainakin kuusi kuukautta viimeisen LITAK-annoksen jälkeen. Jos tulet raskaaksi LITAK-hoidon aikana, on sinun kerrottava siitä lääkärille heti.

Älä imetä LITAK-hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan viimeisen LITAK-annoksen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

LITAKilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinua väsyttää, mikä saattaa aiheutua LITAK-hoidosta johtuvasta vähäisestä punasolujen määrästä, tai huimaa, älä aja äläkä käytä koneita.

## **3. Miten LITAKia käytetään**

Käytä LITAKia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri laskee annoksesi painosi mukaan, ja hän selvittää sinulle hoitosuunnitelman yksityiskohtaisesti. Suositeltu päiväannos on 0,14 mg painokiloa kohti/vuorokaudessa viitenä peräkkäisenä päivänä (yksi hoitojakso).

LITAK on annettava injektiona ihon alle (subkutaaninen ruiske) joka päivä samaan aikaan. Jos ruiskutat LITAKia itse, sinun on ensin saatava lääkäriltä tai hoitajalta ohjeet injektion valmisteluun ja sen antamiseen. Tarkat ohjeet injektion antamiseen löytyvät tämän pakkausselosteesta.

Saatat myös saada lisäksi vaikuttavana aineena allopurinolia sisältävää lääkettä veren ylimääräisen virtsahappopitoisuuden vähentämiseksi.

### **Jos käytät enemmän LITAKia kuin sinun pitäisi**

Jos pistät väärän annoksen, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.



### **Jos unohtat käyttää LITAKia**

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohtat annoksen pistämisen, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, myös LITAK voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on seuraavia LITAK-hoidon aikana tai jälkeen:

- tulehduksen oireita (kuten influenssan kaltaisia oireita)
- kuumetta.

Pahanlaatuisen (syöpäisen) sairauden uusiutumista ei voida poissulkea. Tämä tarkoittaa sitä, että pahanlaatuisen sairauden kehittymisriski on sinulla hieman korkeampi kuin terveillä henkilöillä. Tämä hieman korkeampi riski saattaa johtua karvasoluleukemiasta tai sairauden hoitoon käytetyistä hoidoista mukaan lukien LITAK.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)**

- Infektiot.
- Kuume.
- Tiettyjen valkoisten verisolujen (neutrofiilien ja lymfosyyttien) ja verihiutaleiden alhainen määrä veressä.
- Punaisten verisolujen alhainen määrä, mikä saattaa johtaa anemiaan, jonka oireita ovat väsymys ja uneliaisuus.
- Elimistösi immuunijärjestelmän vajaatoiminta.
- Päänsärky, huimaus.
- Poikkeavat hengitysäänet, poikkeavat rintakehän äänet, yskä.
- Pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ripuli.
- Ihottuma, turvotus, punoitus sekä kipu pistospaikan ympärillä, hikoilu. Ihoreaktiot ovat useimmiten lieviä tai kohtalaisia ja häviävät muutaman päivän sisällä.
- Väsymys, vilunväristykset, heikentynyt ruokahalu.
- Heikotus.

### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**

- Pahanlaatuisen (syöpäisen) sairauden uusiutuminen.
- Pienentynyt verihiutaleiden määrä saattaa aiheuttaa poikkeavia verenvuotoja (esimerkiksi nenästä tai iholta).
- Unettomuus, levottomuus.
- Sydämen sykkeen nopeutuminen, sydämen sivuääni, matala verenpaine ja heikentynyt verenvirtaus sydänlihakseen.
- Hengenahdistus, tulehduksesta johtuvat keuhkokudokseen ilmaantuvat tiivistymät, suun ja kielen tulehdukset
- Maha-alueen kipu ja ilmavaivat, hieman kohonneet maksanarvot (bilirubiini, transaminaasit), jotka palautuvat hoidon jälkeen normaaliarvoihin.
- Kutina, kutiseva ihottuma (urtikaria), punoitus ja ihon kipu.
- Kudoksen turvotus (ödeemat), huonovointisuus, kivut (lihaskipu, nivel- ja luukipu).

### **Melko harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)**

- Punasolujen tuhoutumisen aiheuttama anemia.
- Unettomuus, ihon puutuminen ja kihelmöinti, heikkouden tunne, toimettomuus, ääreishermostojen häiriöt, sekavuus, koordinaation heikkeneminen.
- Silmätulehdus.
- Kurkkukipu.
- Laskimotulehdus.
- Vakava painonlasku.

### **Harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)**

- Maksan vajaatoiminta.
- Munuaisen vajaatoiminta.
- Syöpähoidon aiheuttamat komplikaatiot syöpäsolujen tuhoutumisen vuoksi.
- Verensiirtojen hyljintävaste.
- Tiettyjen valkosolujen lisääntynyt määrä (eosinofiilit).
- Aivohalvaus.
- Puhe- ja nielemishäiriöt.
- Sydämen vajaatoiminta.
- Poikkeava sydänrytmi.
- Sydämen kyvyttömyys ylläpitää riittävää verenkiertoa.
- Suolentukkeuma.
- Vakava allerginen ihoreaktio (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai Lyellin oireyhtymä).

### **Hyvin harvinaiset haettavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)**

- Masennus, epileptinen kohtaus.
- Silmäluomien turvotus.
- Keuhkon verihyytymä.
- Sappirakontulehdus
- Elinten toimintahäiriö elimistön tuottaman aineen (glykoproteiinin) kertymisen vuoksi.

### **Haettavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. LITAKin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätä.

Älä käytä injektiopullon etiketissä tai ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän “EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmiiksi sekoitettu tuote tulee käyttää välittömästi, ellei avaamisessa estetä mikrobiologisen kontaminaation riski. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Älä käytä LITAKia, jos huomaat injektiopullon olevan vaurioitunut tai liuoksen olevan samea tai sisältävän hiukkasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä LITAK sisältää

- Vaikuttava aine on kladribiini. Jokainen ml liuosta sisältää 2 mg kladribiinia. Jokainen injektiopullo sisältää 10 mg kladribiinia 5 ml liuoksessa.
- Muut aineet ovat natriumikloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), suolahappo (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

LITAK on saatavana 5 ml kirkasta, väritöntä injektionestettä, liuos, sisältävässä injektiopullossa. Pakkauskoko on 1 tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.

## OHJEET INJEKTION (RUISKEEN) ANTAMISEEN

Tässä osassa neuvotaan, kuinka voit itse antaa LITAK-injektion. On tärkeää, ettet yritä pistää injektiota itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai hoitajalta. Lääkäri kertoo, kuinka paljon LITAKia tarvitset ja kuinka useasti ja milloin injektio on annettava. LITAK tulee ruiskuttaa ihonalaiseen kudokseen (subkutaaninen injektio). Jos sinulla on kysyttävää injektion antamisesta, kysy lääkäriltä tai hoitajalta.

LITAK on sytotoksinen aine ja sitä on sen vuoksi käsiteltävä varoen. Jos potilas ei itse anna LITAKia, LITAKin käsittelyssä ja annossa suositellaan kertakäyttökäsineiden ja suojavaatteiden käyttöä. Jos LITAKia joutuu iholle tai silmiin, huuhtele kyseinen alue välittömästi runsaalla vedellä. Raskaana olevien naisten tulee välttää kosketusta LITAKin kanssa.

### *Mitä tarvitsen injektion antamiseen?*

Tarvitset ihonalaista injektiota varten:

- yhden LITAK-injektiopullon (tai kaksi injektiopulloa, jos sinun on ruiskutettava yli 5 ml)  
Älä käytä vahingoittuneita injektiopulloja, tai jos liuos on sameaa tai se sisältää hiukkasia.
- yhden steriilin injektioruiskun (esim. 10 ml LUER-injektioruisku)
- yhden steriilin injektioneulan (esim. 0,5 x 19 mm, 25 G x 3/4'')
- alkoholilla kostutettuja puhdistuslappuja
- pistonkestävän astian käytettyjä injektioruiskuja varten.

### ***Kuinka valmistaudun LITAKin ihonalaisen injektion antamiseen?***

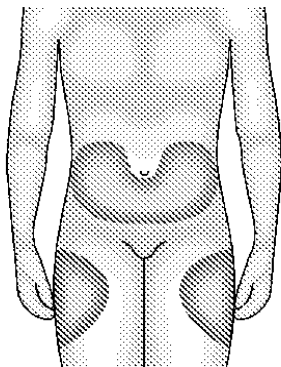
1. Anna LITAKin lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen injektion antamista.
2. Pese kädet hyvin.
3. Käy miellyttävään asentoon ja kokoa tarvikkeet lähellesi.

### ***Kuinka valmistan LITAK-injektion?***

Suorita seuraavat toimenpiteet ennen LITAK-injektion antamista:

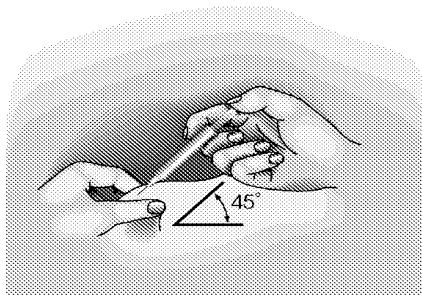
1. Poista LITAK-injektiopullon punainen korkki. Älä poista injektiopullon kumitulppaa. Pyyhi injektiopullon kumipääilyksen pinta alkoholilla puhtaaksi. Ota injektioruisku pakkauksestaan ruiskun päähän koskematta. Ota injektioneula pakkauksestaan ja pistä se injektioruiskun päähän. Poista neulan suojus neulaa koskematta.
2. Työnnä neula injektiopullon kumitulpan läpi ja käännä injektiopullo ja injektioruisku ylösalaisin. Varmista, että neulanpää on liuoksessa.
3. Vedä oikea määrä LITAKia injektioruiskuun mäntää vetämällä (lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka monta ml LITAKia tarvitset.)
4. Vedä neula injektiopullosta.
5. Varmista, ettei injektioruiskussa ole ilmaa: pidä neulaa ylöspäin ja paina ilma ulos.
6. Tarkasta, että ruiskussa on oikea määrä lääkettä.
7. Ruiskuta lääke välittömästi.

### ***Mihinkä annan injektion?***



Ohessa on esitetty parhaimmat injektiopaikat: yläreidet ja vatsa, ei kuitenkaan navan ympäryys. Jos joku muu antaa injektion, hän voi antaa sen myös olkavarsien ulkopintaan tai pakaroihin.

### ***Kuinka annan injektion?***



1. Desinfioi iho alkoholilla pyyhkien. Anna alueen kuivua ja purista ihoa kevyesti peukalon ja etusormen välissä.
2. Paina neula täysin ihoon noin 45° kulmassa kuvan esittämällä tavalla.
3. Vedä mäntää kevyesti nähdäksesi, ettet ole pistänyt verisuoneen. Jos näet verta ruuskussa, vedä neula ulos ja anna injektio toiseen paikkaan.
4. Ruiskuta neste hitaasti ja tasaisesti noin minuutin ajan samalla ihoa yhteen puristaen.
5. Vedä neula ulos injektion antamisen jälkeen.
6. Pane käytetty ruisku pistonkestäväään astiaan. Ota jokaista injektiota varten uusi injektioruisku ja injektioneula. Injektiopullot ovat vain kertakäyttöön. Palauta käyttämättä jäänyt liuos lääkärille tai apteekkiin asianmukaista hävittämistä varten.

### ***Käytettyjen ruiskujen hävittäminen***

Pane käytetyt ruiskut pistonkestäväään astiaan ja säilytä poissa lasten ulottuvilta.

Hävitä pistonkestävä astia lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan antamien ohjeiden mukaisesti.

Älä hävitä käytettyjä ruiskuja normaalien kotitalousjätteiden mukana.