

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

LITAK® 10 Solution

### 2. Качествен и количествен състав

LITAK (cladribine) е синтетичен антинеопластичен продукт за подкожно инжектиране или интравенозна инфузия. LITAK се предлага във флакони за еднократна употреба.

Всеки флакон от 5 мл. съдържа : 10 mg Cladribine. 1 ml разтвор съдържа 2 mg cladribine (2-chloro-2'-deoxy- $\beta$ -D-adenosine или 2-chloro-6- amino-9-(2-deoxy- $\beta$ -D-erythropento-furanosyl)-purine). Cladribine е хлориран нуклеозиден пуринов аналог.

За помощни вещества: Виж т. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Разтвор за подкожно инжектиране или интравенозна инфузия.

LITAK представлява прозрачен, безцветен, стерилен, изотоничен, разтвор, съдържащ 2 mg/ml Cladribine, без консерванти. LITAK е готов за приложение като подкожна инжекция без допълнително разреждане, или след разреждане за интравенозна инфузия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

LITAK 10 Solution е показан за лечение на :

- Косматоклетъчна левкемия
- Рецидивиращи или рефрактерни лимфопролиферативни заболявания с ниска степен на малигненост, като фоликулен неходжкинов лимфом, хронична лимфоцитна левкемия и макроглобулинемия на Waldenström (втора линия на лечение)

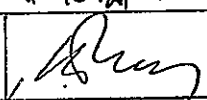
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

LITAK 10 Solution може да се прилага само от опитни хематолози или онколози.

*Косматоклетъчна левкемия:*

*Подкожно инжектиране*

- Препоръчва се 1 цикъл с 0.14 мг / кг телесно тегло / на ден, 5 поредни дни подкожно болус

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-4872/27.02.02	
617/12.02.02	



#### *Интравенозна инфузия*

- Препоръчва се 1 цикъл с 0.10 мг / кг телесно тегло / на ден за 7 поредни дни, чрез непрекъснатата интравенозна инфузия

#### *Неходжкинов лимфом, хронична лимфоцитна левкемия, и макроглобулинемия на Waldenström :*

##### *Подкожно инжектиране*

- 3 цикъла с 0.10 мг / кг телесно тегло / на ден за 5 поредни дни, подкожно болус (повтаря се всеки месец), опитът при дози, превишаващи 3 цикъла е ограничен.

Не се препоръчват отклонения от горепосочените дозови режими (виж "Предозиране"). Лекуващият лекар трябва да преустанови, за определено време или напълно лечението с продукта, ако се появят тежки токсични реакции , докато сериозните усложнения не бъдат преодоляни. В случай на инфекция трябва да бъде започнато антибиотично лечение.

#### *Педиатрична употреба*

Безопасността и ефикасността на LITAK 10 Solution, при деца не е установена.

#### *Чернодробна и бъбречна недостатъчност и костно-мозъчни нарушения*

Пациенти с известна или предполагаема бъбречна недостатъчност или със супресия на костния мозък от какъвто и да било произход, които са одобрени за лечение с LITAK 10 Solution, трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да се изследват редовно за хематологична и нехематологична токсичност. Няма опит при използването на продукта при пациенти с нарушена чернодробна функция.

#### *Подожно болус приложение*

LITAK се предлага като готов за употреба разтвор за инжекции. Препоръчаната доза се изтегля със спинцовката и се инжектира без допълнително разреждане. Преди употреба оставете LITAK да се затопли до стайна температура.

#### *Приготвяне и прилагане на интравенозната инфузия*

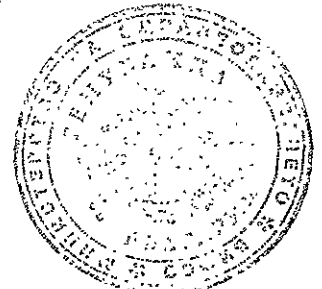
Всеки ден трябва да се приготвя нов разтвор. Прибавете изчислената доза (0,10 mg/kg телесно тегло) LITAK към инфузионна банка, съдържаща 500 ml 0,9% разтвор на Натриев хлорид в стерилна вода за инжекции. Тъй като LITAK не съдържа антимикуробни консерванти или бактериостатични вещества, е необходимо да се приложат асептични техники при приготвянето и да се съблюдават предпазни мерки за околната среда. Готовият за употреба разтвор да се съхранява в хладилник, при температура от 2 ° до 8 ° C, за не повече от 8 часа преди прилагането.

### **4.3 Противопоказания**

LITAK 10 Solution е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към този лекарствен продукт , както и при жени по време на бременност и кърмене.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки**

LITAK е антинеопластично и имunosупресивно лекарство, което може да предизвика значителни токсични нежелани реакции като миело- и имunosупресия , продължителна лимфоцитопения и опортюнистични инфекции . Litak 10 Solution трябва да се прилага от специалисти с опит в онкологичната химиотерапия. Пациентите, подложени на лечение с Cladribine, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на хематологична и нехематологична токсичност.



Препоръчва се особено внимание и внимателна преценка на рисковете и благоприятните ефекти, ако LITAK 10 Solution се приема от пациенти с повишен риск от инфекции, проявена костно-мозъчна супресия или инфилтрация, с миелосупресиращо предварително лечение, както и пациенти с предполагаема или проявена бъбречна или чернодробна недостатъчност. Пациентите с активна инфекция трябва да бъдат лекувани преди да започнат прилагане на Litak 10 Solution. Пациентите с положителен тест на соombs трябва да се проследяват внимателно за поява на хемолиза.

Остра, необратима невро- и нефротоксичност са били наблюдавани само при високи дози Cladribine ( $\geq 4$  пъти по-високи от препоръчаната доза).

#### *Хематология*

През първия месец след лечението, миелосупресията е най-силно забележима и може да се наложи трансфузия на еритроцити или тромбоцити. Пациенти с костно-мозъчна депресия трябва да бъдат лекувани внимателно, тъй като трябва да се предвиди и възможна по-нататъшна супресия на костно-мозъчната функция. При пациенти с активни или възможни инфекции е необходимо да се прецени внимателно отношението между терапевтичен риск и положителни ефекти. Рискът от тежка миелотоксичност и продължителна имunosупресия е по-висок при пациенти със свързана със заболяването костно-мозъчна инфилтрация или предишна миелосупресивна терапия. В такива случаи се изисква намаляване на дозата и редовно проследяване на състоянието на пациента. Повишена хематологична токсичност (миелосупресия, инфекции) е наблюдавана при пациенти, преминали на неколкократно курсове на лечение с LITAK. Затова, при такива пациенти се препоръчва дозовият режим на LITAK да не превишава 0,5 mg/kg телесно тегло за всеки цикъл. В зависимост от тежестта и честотата на усложненията може да се наложи прекъсване на терапията. Обикновено панцитопенията е обратима и интензивността на аплазията на костния мозък е доза-зависима. Повишена честота на опортюнистични инфекции се очаква по време на лечението и 6 месеца след лечението с LITAK. Внимателно и постоянно наблюдение на периферните кръвни клетки е изключително важно по време на терапията и 2 до 4 месеца след нея, с цел да се разкрият потенциални нежелани реакции и следващи от това усложнения (анемия, неутропения, тромбоцитопения, инфекции, хемолиза или кървене), и за да се наблюдава хематологичното възстановяване. Фебрилитет с неизвестен произход е често срещан при пациенти, лекувани от косматоклетъчна левкемия, но рядко срещан при пациенти с други неопластични заболявания и се проявява предимно през първите 4 седмици на терапията. Причината за фебрилните състояния трябва да се установи чрез подходящи лабораторни и радиологични тестове. По-малко от 1/3 от фебрилните състояния се свързват с доказана инфекция. В случай на наличие на фебрилитет, свързан с инфекция или агранулоцитоза се препоръчва антибиотично лечение.

#### *Бъбречна и чернодробна функция*

Няма точни данни за дозирането при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Изисква се лечението на пациенти с доказана или предполагаема бъбречна или чернодробна дисфункция да става много внимателно. За всички пациенти, лекувани с LITAK се препоръчват периодични клинични изследвания на бъбречната и чернодробната функция.

#### *Предотвратяване на синдрома на туморно разграждане*

При пациенти с висока туморна обремененост, се препоръчва профилактична терапия с алопуринол за да се контролира серумното ниво на пикочна киселина, подходяща хидратация, и внимателно следене на бъбречната функция.

Алопуринол трябва да се дава едновременно с LITAK 10 Solution в перорална доза 100 мг / на ден за период от 2 седмици, като се започне от ден 1 на лечението с cladribine. В случай на натрупване на серумна пикочна киселина над нормалното ниво, дозата алопуринол може да бъде увеличена до 300 мг / ден.



#### 4.5 Лекарствени взаимодействия

Взаимодействия с други лекарства не са известни.

Поради възможното повишаване на хематологичната токсичност и супресията на костен мозък, LITAK 10 Solution не трябва да се прилага едновременно с други миелосупресиращи лекарства. Кръстосани реакции с други антинеопластични агенти *in vitro* (например с doxorubicin, vincristin, cytarabine) и *in vivo*, не са били наблюдавани.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Ако се прилага по време на бременността, Cladribine причинява тежки увреждания на плода. Изследвания при животни и *in vitro* проучвания с човешки клетъчни линии са показали тератогенността и мутагенността на Cladribine. LITAK 10 Solution е противопоказан по време на бременност (виж т. 4.3 Противопоказания).

Пациентки в репродуктивна възраст трябва да се предупреждават за необходимостта от използване на предпазни средства против забременяване. В случай на настъпила бременност по време на химиотерапията с LITAK 10 Solution, жената трябва да бъде запозната с потенциалния риск за плода.

Няма данни дали кладрибин се отделя в човешката кърма. Поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, се препоръчва преустановяване на кърменето.

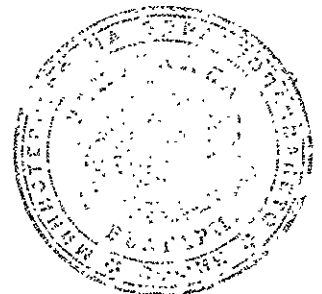
#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и управление на машини

LITAK 10 Solution може силно да наруши способностите на пациента и в случай на сънливост трябва да се избягва шофирането или работата с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много чести нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания с LITAK 10 Solution при 264 пациента, лекувани по различни показания и 63 пациента с косматоклетъчна левкемия (ККЛ) са миелосупресия и по-специално тежка неутропения (16% (n=264), 97% (ККЛ, n=63)), тежка тромбоцитопения (10% (n=264), 50% (ККЛ, n=63)), и тежка анемия (12% (n=264), 54% (ККЛ, n=63)), както и тежка имunosупресия/лимфопения (33% (n=264), 98% (ККЛ, n=63)), инфекции (27% (n=264), 43% (ККЛ, n=63)) и фебрилитет (43-71%).

При 10-40% от пациентите с косматоклетъчна левкемия, след лечение с LITAK 10 Solution се наблюдава фебрилитет при отрицателна бактериологична находка, което е рядко наблюдавано при пациенти с други неопластични заболявания. Кожни обриви (1-31%) са наблюдавани предимно при пациенти, подложени на съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, за които е доказано че предизвикват обриви (антибиотици и / или алопуринол). Нежелани реакции на стомашно-чревния тракт, като гадене (1-28%), повръщане (0-13%) и диария (0,5-12%), както и умора (0-48%), главоболие (0,5-23%) и намален апетит (0-22%) са били наблюдавани по време на лечение с Litak 10 Solution. Litak 10 Solution не причинява алоpecia. Има само изолирани съобщения за мукозит или конюнктивит. Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, включително и информация за тяхната честота са посочени в следната таблица:



Инфекции и паразитни заболявания	Много чести: инфекции* (напр. пневмония*, септицемия*)
Злокачествени неоплазми	Чести: Вторични злокачествени образувания*
Кръвоносна и лимфна система	Много чести: панцитопения/ миелосупресия*, пурпура Чести: петехии, кръвотечения*
Имунна система	Много чести: имуносупресия* Нечести: хемолитична анемия*; Единични случаи на несъвместимост* и синдром на туморното разграждане*
Метаболизъм	Много чести: Намален апетит
Нервна система	Много чести: Главоболие, замаяност Чести: Безсъние, тревожност Нечести: Сънливост, парестезии, слабост, летаргия, полиневропатия, обърканост, атаксия; Единични случаи на депресия и епилептични припадъци
Зрение	Нечести: Блефарит (единичен случай)
Сърдечно-съдова система	Чести: Едема, тахикардия, сърдечни шумове, хипотензия, епистаксис, исхемия на миокарда*
Дихателна система	Много чести: Кашлица, необичайни шумове при дишане и шумове в областта на гръдния кош Чести: Задух, интерстициални инфилтрати в белите дробове, главно с инфекциозен произход Нечести: Фарингит, мукозит, белодробна емболия (единичен случай)
Стомашно-чревна система	Много чести: Гадене, повръщане, констипация, диария Чести: Болки в коремната област, флатуленция
Черен дроб, Жлъчка	Чести: Обратимо, най-често леко повишаване на билирубина и трансаминазите Нечести: Холецистит (единичен случай)
Кожа и подкожна тъкан	Много чести: Обрив, локализиран екзантем, реакция на мястото на инжектиране, диафореза Чести: Сърбеж, болка, зачервяване, флебит, уртикария
Мускулно-скелетна система	Чести: Миалгия, артралгия, артрит, болка в костите
Общи	Много чести: фебрилитет, умора, тръпки, астения Чести: Болки, отпадналост Нечести: Кахексия, амилоидоза (единичен случай), нефротоксичност.

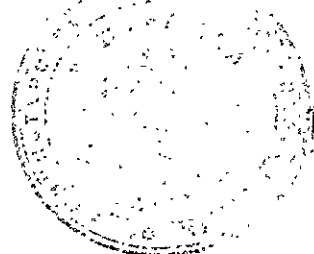
\* Виж обясненията по-долу

Повечето не-хематологични нежелани реакции са леки или умерени. Обикновено не се налага лечение с антиеметици.

Тъй като повечето пациенти с активна косматоклетъчна левкемия са с нисък брой кръвни клетки, особено на неутрофили, повече от 90% от случаите развиват преходна тежка неутропения ( $<1.0 \times 10^9/L$ ). Прилагането на кръвотворни растежни фактори не подпомага възстановяването на броя на неутрофилните клетки и не намалява случаите на фебрилитет. Тежки тромбоцитопении ( $<50 \times 10^9/L$ ) са наблюдавани при около 20 – 30% от пациентите. Може да се очакват и лимфоцитопения с продължителност няколко месеца и имуносупресия с увеличен риск от инфекции. Възстановяването на цитотоксичните Т-лимфоцити и естествените клетки-убийци става в срок от 3-12 месеца. Пълно възстановяване на Т-хелперите и В-лимфоцитите се забавя в рамките на до 2 години.

Cladribine предизвиква значително и дълготрайно намаляване на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитите. Понастоящем няма опит относно възможните дългосрочни последствия от тази имуносупресия.

Тежки дълготрайни лимфоцитопении са били наблюдавани в редки случаи и те не биха могли да се свържат с късни инфекциозни усложнения. Най-честите тежки усложнения, понякога с летален изход, са опортюнистични инфекции (напр. с *pneumocystis carinii*, *toxoplasma gondii*, листерия,



кандида, херпесни вируси, цитомегаловирус, и атипични микобактерии). 40% от пациентите лекувани с LITAK при доза от 0,7 mg/ kg телесно тегло за лечебен цикъл са страдали от инфекции. Те са били относително по-тежки , в сравнение с инфекциите, наблюдавани при 27% от пациентите, при които е прилагана по-ниска доза от 0,5 mg/kg телесно тегло за цикъл.

43% от пациентите с косматоклетъчна левкемия, при които е прилаган стандартния дозов режим са страдали от инфекциозни усложнения. Една трета от тези инфекции са били оценени като тежки (септицемия, пневмония). При прилагане на Cladribine като непрекъсната инфузия чрез периферно сложен централен катетер може да се очаква повишен риск от инфекции . Наблюдавани са най-малко 10 случая с остра автоимунна хемолитична анемия . Всички пациенти са били лекувани успешно с кортикостероиди.

Наблюдавани са били и индивидуални тежки усложнения като илеус, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, сърдечна декомпенсация, апоплексия, неврологични нарушения в говора и гълтателната способност, синдром на тумурно разграждане с остра бъбречна недостатъчност, реакция на несъвместимост, синдром на Stevens-Johnson / синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза), хемолитична анемия, хипереозинофилия (с еритематозен кожен обрив, сърбеж и оток на лицето).

По-голяма част от случаите на смърт, свързани с лекарството са в следствие от инфекциозни усложнения. Други редки случаи на фатални усложнения, свързани с химиотерапията с LITAK са вторични злокачествени образувания, мозъчни и сърдечносъдови нарушения, реакция на несъвместимост, причинена от множество трансфузии на не-облъчена кръв, както и синдром на туморното разграждане с хиперурикемия, метаболитна ацидоза, остра бъбречна недостатъчност.

#### 4.9 Предозиране

Чести синдроми след предозиране с Cladribine са: гадене, повръщане, диария, тежка костно-мозъчна супресия (вкл. анемия, тромбоцитопения, левкопения, и агранулоцитоза), остра бъбречна недостатъчност, както и необратима неврологична токсичност (парапареза / квадрипареза ), Guillain-Barré синдром и Brown-Séquard синдром . Неврологични усложнения са описани при индивидуални пациенти, лекувани с дози  $\geq 4$  пъти по-високи от препоръчания дозов режим при косматоклетъчна левкемия.

Не съществува специфична антидотна терапия. Лечението на нежелани реакции , предизвикани от предозиране, е прекъсване на терапията с LITAK 10 Solution, внимателно наблюдение и подходящи поддържащи мерки (кръвопреливане, диализа, хемофилтрация, антиинфекциозна терапия и др.). При пациенти подложени на предозиране с LITAK 10 Solution трябва да се наблюдава кръвната картина в продължение на най-малко 4 седмици.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

*Cladribine*: Пуринов аналог (цитостатик)

АТС код: L01BB04

LITAK 10 Solution съдържа като активно вещество Cladribine – пуринов нуклеозиден аналог, действащ като антиметаболит. Заменянето на хлора с водород в молекулата на втора позиция, различава cladribine от естествения му аналог 2'-deoxyadenosine и прави молекулата устойчива на аденозин дезаминазата.



### *Клетъчна устойчивост и чувствителност*

Cladribine е прекурсор, който след парентерално приложение се усвоява бързо от клетките и се фосфорилира вътреклетъчно до активен нуклеотид 2-chlorodeoxyadenosine-5'-triphosphate (CdATP) от дезоксицитидин киназата (ДЦК). Натрупването на активен CdATP се наблюдава предимно в клетки с висока ДЦК активност и ниска дезоксинуклеотидазна активност, по-специално при лимфоцитите и при други кръвотворни клетки. Цитотоксичността на cladribine е доза-зависима. Нехематологичните тъкани вероятно остават незасегнати, което обяснява ниската честота на нехематопоеичната токсичност на цитостатичното лекарство.

За разлика от другите нуклеозидни аналози, cladribine е токсичен за бързо делящите се клетки и при клетките в покой. Не е наблюдаван цитотоксичен ефект на cladribine в клетъчни линии на солидни тумори. Механизмът на действие на Cladribine се дължи на включването на CdATP в структурата на ДНК. По този начин синтезата на нова ДНК в делящите се клетки се блокира и се инхибира механизма на възстановяване на ДНК, което води до натрупване на части от ДНК и намаляване на NAD и АТФ концентрациите, дори и при клетките в покой. Освен това, CdATP инхибира рибонуклеотид-редуктазата, ензимът, превръщащ рибонуклеотидите в дезоксирибонуклеотиди. Клетъчната смърт настъпва в следствие на загуба на енергия и апоптоза.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### *Клинична фармакокинетика*

#### *Абсорбция*

Cladribine показва пълна бионаличност след парентерално приложение; след непрекъсната или интермитентна 2-часова интравенозна инфузия и след подкожно инжектиране стойностите на AUC (средната площ под кривата плазмена концентрация (време)) в плазмата са сравними.

#### *Разпределение*

Плазмената концентрация на cladribine в равновесно състояние възлиза на около 7 ng/mL, и се достига в рамките на 5-8 часа след началото на двучасова инфузия. Максимална плазмена концентрация на лекарството  $c_{max}$  от 48 ng/mL е измерена средно 112 мин. след инфузията. След подкожна болус инжекция, максимална плазмена концентрация  $c_{max}$  от 91 ng/mL е постигната средно след 20 мин. (доза 0,14 mg/kg телесно тегло/ден). Клиничната значимост на тази различна максимална концентрация след интравенозно и подкожно приложение на cladribine не е проучена. Вътреклетъчната концентрация на cladribine превишава плазмената концентрация с от 128 до 375 пъти.

Средният обем на разпределение на cladribine е 9,2 L/kg. Свързването на cladribine с плазмените протеини възлиза средно на 25% с големи индивидуални вариации (5 – 50%). Интратекалните концентрации на cladribine са средно 25% от плазмените концентрации. Пикови концентрации в цереброспиналната течност от съответно 6 и 2 ng/mL, могат да бъдат измерени след двучасова интермитентна инфузия или след непрекъсната интравенозна инфузия (доза 0,12 mg/kg телесно тегло / ден).

#### *Метаболизъм*

Вътреклетъчният cladribine се метаболизира предимно от дезоксицитидин киназата (ДЦК) до 2'-chlorodeoxyadenosine-5'-monophosphate, който по-нататък се фосфорилира до diphosphate от нуклеозидната монофосфат киназа и до активен метаболит 2-chlorodeoxyadenosine-5'-triphosphate (CdATP) от нуклеозидната дифосфат киназа.

#### *Елиминиране*

Фармакокинетични проучвания при хора са показали, че кривата на плазмената концентрация на cladribine наподобява 2 или 3 компартментен модел, с  $\alpha$ - и  $\beta$ - полуживот средно съответно 35 минути и 6,7 часа. Терминалният плазмен полуживот  $t_{1/2}$  е от 7 до 10 часа след непрекъсната интравенозна инфузия за 7 дни (0,10 mg/kg телесно тегло /ден) и средно 19,5 часа след интермитентна двучасова интравенозна инфузия за 5 последователни дни (0,14mg/kg телесно тегло /



ден) . Биоекспонентното намаляване на серумната концентрация на cladribine след подкожна болус инжекция е сравнимо с параметрите на елиминация след двучасова интравенозна инфузия, с начален и терминален полу-живот съответно около 2 и 11 часа. Вътреклетъчното време на задържане на нуклеотидите на cladribine *in vivo* е по-продължително в сравнение с времето на задържане в плазмата: Полу-животи  $t_{1/2}$  от първоначално 15 часа и след това от 30 часа и повече са били измерени в левкемични клетки.

Cladribine се елиминира основно чрез бъбреците. Бъречното екскретиране на неметаболизиран Cladribine става в рамките на 24 часа и възлиза на съответно 15% и 18% от дозата след двучасова интравенозна инфузия и подкожна инжекция. Не е известен начинът на елиминиране на останалата част. Средният плазмен клирънс е 794 mL/min след интравенозна инфузия и 814 mL/min след подкожно инжектиране, при доза 0,10 mg/kg телесно тегло/ден.

#### *Фармакокинетика при специфични клинични случаи*

Няма клинични проучвания на LITAK 10 Solution при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (Виж също 4.4 Специални предупреждения). Употребата на LITAK 10 Solution при деца и пациенти над 75 годишна възраст все още не е проучена.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при еднократно приложение е анализирана при мишки (i.v. и i.p.); максималната понесена доза е била 120 mg / kg, изчислената LD<sub>50</sub> 150 mg / kg. Не са били развити никакви специфични клинични реакции. Не е наблюдавана смъртност при доза 25 mg / kg от 2-CdA което е приблизително 200 пъти дневната доза, препоръчана за хора. Токсичността при многократно прилагане при изследванията с животни е в голяма степен обратима , макар и твърде бавно, и показва ясна доза-зависимост, подобна на тази при хората.

*Препоръчаната доза за хора (0.1 - 0.14 mg / kg / ден) отговаря на по- малко от 1/100 от LD<sub>50</sub> при мишките. Доза приблизително 10 пъти по-висока (1 mg / kg телесно тегло/ ден) при маймуни е показала тежка диария и гранулоцитопения; Когато дозите са превишени с повече от 4 пъти над препоръчаната доза, се развиват други видове токсичност (бъбречна и неврологична).*

#### *Канцерогенност/ Мутагенност*

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни с цел да се установи канцерогенният потенциал на cladribine. На база на съществуващите данни не може да се установи канцерогенният риск при прилагането на LITAK 10 Solution при хора.

Cladribine е цитотоксично лекарство, което има мутагеген ефект върху клетки на бозайници. Cladribine се включва в ДНК-веригата и инхибира синтеза и възстановяването на ДНК. Експозицията на Cladribine, в концентрации от 5 nM до 20 µM, води до ДНК фрагментиране и клетъчна смърт при различни нормални и левкемични клетъчни линии.

#### *Увреждане на фертилитета*

Ефектът на Cladribine върху размножителната способност не е проучен при животни. Все пак изследвания за токсичност при маймуни са показали , че Cladribine супресира развитието на бързо-възпроизвеждащи се клетки, включително и на тестикулните клетки. Влиянието върху човешката размножителна способност не е проучено. При антинеопластичните продукти като Cladribine , които взаимодействат с ДНК или РНК и синтеза на протеини може да се очаква неблагоприятно въздействие върху гаметогенезата при хора.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium chloride  
Water for injection





## 6.2 Несъвместимости

Използването на 5% декстроза като разредител не е препоръчително, поради възможното разграждане на Cladribine. Няма данни за несъвместимост с други парентерални разредители, добавки, инфузионни системи, и други цитостатични лекарства. LITAK 10 Solution на трябва да се разтваря с други лекарства или допълнителни вещества за венозно приложение, освен тези, посочени в т. 4.2. "Дозировка и начин на приложение". Ако същата инфузионна линия се използва и за следващи вливания на различни други лекарства, тя трябва да се изплакне с подходящ разредител преди и след прилагането на Cladribine.

## 6.3 Срок на годност

3 години

LITAK 10 Solution се предлага във флакони само за еднократна употреба и не съдържа никакви консерванти. Отворените флакони трябва да се употребят веднага за да не се нарушава стерилността. Инфузионни разтвори съдържащи LITAK 10 Solution трябва да бъдат приложени веднага или да се съхраняват замразени за не повече от 8 часа преди прилагането им. При приготвянето и съхранението на инфузионния разтвор трябва да се съблюдават правилата за стерилност.

## 6.4 Специални условия за съхранението

Да се съхранява при температура от +2°C до +8°C (в хладилник).

Да се пази на място, недостъпно за деца.

## 6.5 Данни за опаковката

Опаковки от 1 флакон (10 mg / 5 ml) и 5 флакона (5 x 10 mg / 5 ml).

*Флакони:* - 10 мл флакони "FIOLAX KLAR" от безцветно неутрално стъкло тип I  
(в съответствие с Ph. Eur. II: VI.2.1 Стъклени контейнери за фармацевтична употреба, 1991)

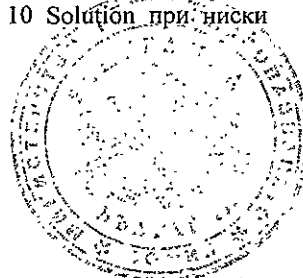
## 6.6 Препоръки при употреба

Трябва да се имат предвид процедурите за правилно боравене и изхвърляне на антинеопластични лекарства (вж. Публикуваните ръководства: (National Study Commission on Cytotoxic Exposure ; NIH Publication ; Clinical Oncological Society of Australia 1983; Jones 1983; AMA Council Report 1985; American Society of Hospital Pharmacists 1985). С цитотоксичните препарати трябва да се борави внимателно. Да се избягва контакт с бременни жени и да се съхранява на места недостъпни за деца.

Да се използва асептична техника и да се предприемат подходящи мерки за безопасност за околната среда, докато се работи с LITAK 10 Solution и докато се приготвят инфузиите.

Препоръчва се използването на ръкавици за еднократна употреба и предпазно облекло докато се работи с LITAK 10 Solution. Ако LITAK 10 Solution влезе в контакт с кожата или лигавиците, изплакнете веднага засегнатата повърхност с обилно количество вода.

Преди употреба вижте дали парентералния продукт не съдържа видими утайки и дали не е обезцветен. Кристалчета може да се появят при съхранение на LITAK 10 Solution при ниски



температури. Тези кристалчета могат да се втечнат отново като продукта се остави при стайна температура и се разклати енергично. Не нагривайте и не излагайте на микровълнови уреди.

*Подкожно приложение*

LITAK 10 Solution се предлага като готов за употреба разтвор за инжекции. Не се изисква допълнително разреждане, когато се прилага подкожно. Преди да поставите инжекцията, оставете LITAK 10 Solution да се загопли до стайна температура.

*Приготвяне и прилагане на разтвора за венозна инфузия*

Прибавете изчислената доза (0.1 мг / кг или 0.05 мл / кг) от LITAK 10 Solution в инфузионна банка съдържаща 500 мл 0.9% натриев хлорид в стерилна вода за инжекции (напр. Baxter 0.9% NaCl инфузия в Viaflex<sup>®</sup> PVC опаковка, Код No. B1323). Всеки ден пригответе нов инфузионен разтвор, съдържащ изчислената доза LITAK 10 Solution и, ако не може да бъде приложен незабавно, съхранявайте готовия за употреба разтвор при температура от +2°C до +8°C в продължение на не повече от 8 часа преди употребата му.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Lipomed AG  
Fabrikmattenweg 4  
CH-4144 Arlesheim  
Phone: +41 61 702 02 00  
Fax: +41 61 702 02 20

**8. Регистрационен номер**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

**10. Дата на последен преглед на текста**

19 Ноември 2001г.

