

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LITALIR 500 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje hydroxycarbamidum 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 42,2 mg monohydrátu laktózy a 11,7 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka se spodní částí růžovou, vrchní částí tyrkysově zbarvenou, obsahující bílý prášek, označená BMS 303 na obou částech tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

LITALIR je indikován k léčbě chronické myeloidní leukemie (předléčebná fáze a paliativní péče).

LITALIR je indikován také souběžně s radiční terapií k léčbě karcinomu děložního hrdla.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování přípravku LITALIR vychází z pacientovy momentální tělesné hmotnosti anebo z ideální tělesné hmotnosti - vždy z nižší z obou hodnot.

Dávkování při rezistentní chronické myeloidní leukemii

Kontinuální podávání: podává se denně perorálně 20-30 mg/kg v jediné dávce.

Přiměřená doba pro zjištění účinnosti přípravku u daného pacienta je 6 týdnů léčby. Pokud nastane zřetelný klinický účinek, terapie má trvale pokračovat. Léčba se musí se přerušit, jestliže počet leukocytů klesne pod $2\,500/\text{mm}^3$ anebo počet trombocytů pod $100\,000/\text{mm}^3$. V těchto případech se krevní obraz zkontroluje po 3 dnech a terapie pokračuje, když se počty elementů vrátí na přijatelné hodnoty. Úprava krevního obrazu bývá rychlá. Pokud se při kombinaci přípravku LITALIR s ozářením krevní obraz neupravuje dost rychle, je možné přerušit i ozařování. Pokud se vyvine anémie, dokonce i závažná, může se upravit bez přerušení terapie.

Dávkování při karcinomu děložního hrdla

Intermitentní podávání: podává se perorálně 80 mg/kg v jedné dávce každý třetí den. Intermitentní dávkování má výhodu nižší incidence toxických projevů (např. útlum kostní dřeně).

Kontinuální podávání: podává se denně perorálně 20 - 30 mg/kg v jedné dávce.

Podání přípravku LITALIR se má zahájit 7 dní před souběžnou léčbou ozařováním. Pokud je hydroxykarbamid podáván současně s radioterapií, úprava radiační dávky není obvykle nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku LITALIR u dětí nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Jelikož LITALIR je vylučován ledvinami, u pacientů s poruchami funkce ledvin je třeba jeho dávky adekvátně snížit. Doporučuje se pečlivé sledování hematologických parametrů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Specifické údaje o nutnosti úpravy dávkování u pacientů s poruchami jaterních funkcí nejsou k dispozici. Doporučuje se pečlivé sledování hematologických parametrů.

Starší pacienti

Mohou být vnímavější k účinkům přípravku LITALIR a mohou vyžadovat nižší dávkování.

Souběžné podávání

Přípravek LITALIR s jinými myelosupresivními léky může vyžadovat úpravu dávkování.

LITALIR se má podávat s opatrností u pacientů, kteří před nedávnou dobou dostávali jiná cytotoxická chemoterapeutika nebo prodělali extenzivní radiační léčbu (viz body 4.4 a 4.5).

Těžké zažívací potíže, jako je nauzea, zvracení a nechutenství vyplývající z kombinované léčby, se obvykle upraví po dočasném vysazení přípravku LITALIR.

Bolest nebo diskomfort vyvolaný mukozitidou v ozařované oblasti se obvykle zvládne lokálními anestetiky nebo perorálně podávanými analgetiky. Při těžké bolestivé reakci je možné LITALIR dočasně vysadit. Při velmi těžké reakci se může navíc dočasně přerušit i ozařování.

Způsob podání

Speciální instrukce

Jestliže to pacient preferuje, nebo pokud není schopen tobolky polknout, jejich obsah je možné vysypat do sklenice s vodou a ihned vypít (viz bod 6.6). Některé inertní látky použité jako vehikula v tobolkách se nemusí rozpustit a plavou na hladině.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Terapii přípravkem LITALIR musí řídit specialista hematolog nebo onkolog, který má také rozhodnout o případném přerušení terapie nebo o spolupráci s radioterapeutem.

Terapie se nesmí zahájit při depresi kostní dřeně, tzn. při leukopenii (<2 500 buněk/mm³), trombocytopenii (<100 000/mm³) nebo závažné anémii. LITALIR může vyvolat supresi kostní dřeně; leukopenie je obvykle první a nejběžnější projev hematotoxicity. Trombocytopenie a anémie se objevují

méně často a bez předchozí leukopenie se vyvinou zřídka. Dřeňový útlum je pravděpodobnější u pacientů, kteří již prodělali radioterapii, anebo léčení cytotoxickými chemoterapeutiky; v takových případech je třeba používat LITALIR opatrně. Dřeňový útlum se po vysazení přípravku LITALIR rychle upraví.

Těžkou anémií je nutno upravit ještě před zahájením terapie přípravkem LITALIR.

Na začátku terapie se často objeví abnormity erytrocytů, např. spontánně se upravující megaloblastická erythropoéza. Morfologické změny se podobají těm u perniciózní anémie, nemají však vztah k nedostatku vitamínu B₁₂ anebo kyseliny listové. Makrocytóza může zakrýt vedlejší vznik nedostatku kyseliny listové, a proto se doporučuje pravidelné stanovení sérové koncentrace kyseliny listové. Hydroxykarbamid může také prodloužit plazmatickou clearance železa a snížit využívání železa erytrocyty; nezdá se však, že by změnil dobu přežití erytrocytů.

U pacientů, kteří již v minulosti prodělali terapii ozářením, se při podávání přípravku LITALIR může vyvinout exacerbace postiradiačního erytému.

Fatální i nefatální pankreatitida byla pozorována u HIV-infikovaných pacientů v průběhu léčby hydroxykarbamidem a didanosinem, s nebo bez stavudinu. Hepatotoxicity a selhání jater s následným úmrtím byly popsány v průběhu postmarketingového sledování u HIV-infikovaných pacientů léčených hydroxykarbamidem a jinými antivirovými léky. Fatální jaterní poškození bylo nejčastěji hlášeno u pacientů léčených kombinací hydroxykarbamid, didanosin a stavudin, a proto je třeba se podávání této kombinace vyvarovat. Periferní neuropatie, v některých případech i závažná, byla popsána u HIV-infikovaných pacientů léčených hydroxykarbamidem v kombinaci s antiretrovirovými látkami včetně didanosinu, s nebo bez stavudinu (viz bod 4.8).

Kožní cévní toxicity včetně cévních ulcerací a gangrény byly popsány u pacientů s myeloproliferativními chorobami v průběhu léčby hydroxykarbamidem. Tyto cévní toxicity se nejvíce vyskytovaly u pacientů, kteří byli v minulosti nebo souběžně léčení interferonem. Vzhledem k potenciálně závažným klinickým následkům kožních cévních vředů, které byly hlášeny u pacientů s myeloproliferativní chorobou, musí být při vzniku cévních kožních ulcerací léčba hydroxykarbamidem přerušena a nasazena alternativní cytostatická terapie dle potřeby.

U pacientů s myeloproliferativními chorobami, jako je polycytemia vera a trombocytémie, dlouhodobě léčených hydroxykarbamidem byla popsána sekundární leukemie; není známo, zda tento leukogenní efekt je sekundární ve vztahu k hydroxykarbamidu nebo k základnímu onemocnění. Po dlouhodobé léčbě hydroxykarbamidem byl také popsán vznik karcinomu kůže.

Pacienty je třeba upozornit, aby chránili kůži před slunečním zářením a pravidelně svou kůži kontrolovali, zároveň u nich má být prováděn při pravidelných návštěvách u lékaře screening sekundárních malignit.

U pacientů dlouhodobě léčených hydroxykarbamidem byl popsán vznik karcinomu kůže. Pacienty je třeba upozornit, aby si chránili kůži před slunečním zářením. Dále je třeba, aby si v průběhu léčby a po přerušení terapie hydroxykarbamidem pravidelně svou kůži sami kontrolovali, a zároveň u nich má být prováděn při následných běžných návštěvách u lékaře screening sekundárních malignit.

Respirační poruchy

U pacientů, kteří podstoupili léčbu myeloproliferativní neoplazie, byla popsána intersticiální plicní onemocnění včetně plicní fibrózy, plicní infiltrace, pneumonitidy a alveolitidy/alergické alveolitidy, která mohou být spojena s fatálními následky. Pacienta, u kterého se vyvine pyrexie, kašel, dyspnoe či jiné respirační příznaky, je třeba pozorně sledovat, vyšetřit a léčit. Řešení plicních příhod bývá spojeno s okamžitým přerušением užívání hydroxykarbamidu a léčbou kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

Poléková horečka: v některých případech byla hlášena vysoká horečka (> 39 °C) vyžadující hospitalizaci, souběžně s gastrointestinálními, pulmonálními, muskuloskeletálními, hepatobiliárními, dermatologickými nebo kardiovaskulárními projevy.

Vzplanutí se typicky vyskytlo v průběhu 6 týdnů od zahájení léčby přípravkem LITALIR, ale byly hlášeny i případy, kdy se vzplanutí polékové horečky vyskytlo i 3 měsíce od začátku terapie.

Ve většině případů došlo k ústupu příznaků horečky během 1-2 dní po vysazení přípravku LITALIR, ale v některých případech příznaky přetrvávaly i několik dní.

Byl také hlášen současný výskyt výrazného zvýšení hladin CRP, které v zaznamenaných případech obvykle klesaly k normálu v průběhu několika dní až týdnů po vysazení léčby přípravkem LITALIR.

Po opětovném podání léku se horečka znovu objevila během 24 hodin. Užívání přípravku LITALIR musí být přerušeno a následně musí být podána antihistaminika, kortikosteroidy a paracetamol, podle uvážení lékaře.

U pacientů s poruchou renálních funkcí je třeba podávat hydroxykarbamid s opatrností.

Hydroxykarbamid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v krvi, což může vyžadovat nutnost úpravy dávkování urikosurické léčby.

Pacienty je třeba upozornit, aby dodržovali přiměřený příjem tekutin.

Přípravek LITALIR obsahuje 42,2 mg monohydrátu laktózy v jedné tobolce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podání hydroxykarbamidu s jinými myelosupresivními léky nebo s ozařováním může zvyšovat pravděpodobnost vzniku útlumu kostní dřeně a dalších nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

Prospektivní studie možných interakcí hydroxykarbamidu s jinými léky nebyly provedeny.

Hydroxykarbamid *in vitro* zřetelně zvyšuje cytotoxickou aktivitu cytarabinu. Nebylo stanoveno, zda tato interakce vede v klinické praxi k synergické toxicitě nebo zda je potřeba upravit dávku cytarabinu.

Studie prokázaly, že hydroxykarbamid interferuje s enzymy (ureáza, urikáza, laktátdehydrogenáza) používanými při analytickém stanovení močoviny, kyseliny močové a kyseliny mléčné, což vede k falešně zvýšeným hodnotám uvedených enzymů u pacientů léčených hydroxykarbamidem.

Současné užívání přípravku LITALIR s vakcínami obsahujícími živý virus může potenciálně vést k replikaci viru ve vakcíně a/nebo může zvyšovat nežádoucí účinky viru ve vakcíně, protože normální obranné mechanismy mohou být v důsledku užívání přípravku LITALIR potlačeny. Očkování živou vakcínou u pacienta užívajícího LITALIR může mít za následek těžké infekce. Odpověď protilátek pacienta na vakcíny může být snížena. Je třeba se buď úplně vyhnout podání živých vakcín, nebo vyhledat odbornou radu lékaře specialisty.

Existuje zvýšené riziko fatálního systémového onemocnění při současném podávání živých vakcín. U pacientů se sníženou imunitou se nedoporučuje podávat živé vakcíny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání hydroxykarbamidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). V pokusech na mnoha zvířecích druzích měl hydroxykarbamid teratogenní účinky. Spektrum účinků následující po expozici hydroxykarbamidu během těhotenství zahrnuje úmrtí plodu, četné fetální malformace vnitřních orgánů a kostry, opoždění růstu a funkční deficity.

LITALIR může vyvolat poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě. Pokud je LITALIR užíván během těhotenství nebo pokud pacientka léčená přípravkem LITALIR otěhotní, je třeba ji upozornit na možné riziko poškození plodu.

Ženy ve fertilním věku užívající LITALIR musí být upozorněny, aby používaly vhodnou antikoncepci.

Kojení

Hydroxykarbamid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Kvůli možnému vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte se musí učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo vysadit LITALIR, přičemž se musí zvážit důležitost léčby pro matku

Fertilita

Při podávání hydroxykarbamidu mužům je třeba vzít v úvahu možnou atrofiu varlat, inhibici spermatogeneze a významné snížení schopnosti oplodnění (viz bod 5.3).

U mužů byla pozorována, někdy reverzibilní, azoospermie nebo oligospermie. Je třeba informovat muže o možnosti uchování spermií (kryokonzervace) před zahájením léčby.

Hydroxykarbamid může být genotoxický. Proto se mužům v rámci terapie doporučuje používat bezpečnou antikoncepci během léčby a ještě nejméně 1 rok po léčbě (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek přípravku LITALIR na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl studován. Jelikož LITALIR může způsobovat ospalost a mít další vliv na nervovou soustavu, může při jeho užívání dojít k narušení pozornosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hydroxykarbamidu samotného

Poruchy krve a lymfatického systému: útlum kostní dřeně (leukopenie, anémie, trombocytopenie) (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy: stomatitida, anorexie, nauzea, zvracení, průjem a zácpa.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: makulopapulózní vyrážka, erytém obličeje, periferní erytém, kožní ulcerace a kožní změny podobné dermatomyozitidě. Hyperpigmentace, pigmentace nehtů, erytém, atrofie kůže a nehtů, olupování šupin pokožky, fialové papulky a alopecie byly zaznamenány u některých pacientů po několika letech dlouhodobé denní udržovací terapie hydroxykarbamidem. Vzácně byla pozorována alopecie. Vzácně byly také hlášeny kožní nádory.

Kožní vaskulární toxicita včetně vaskulárních ulcerací a gangrény se vyskytly u pacientů s myeloproliferativními poruchami v průběhu léčby hydroxykarbamidem. Tyto vaskulární projevy toxicity byly nejčastěji hlášeny u pacientů, kteří v minulosti prodělali léčbu nebo byli souběžně léčeni interferonem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému: ospalost, vzácně případy bolesti hlavy, závratě, dezorientace, halucinace a křeče.

Respirační poruchy: intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida, alveolitida, alergická alveolitida, kašel.

Poruchy ledvin a močových cest: zvýšené sérové hodnoty kyseliny močové, BUN a kreatininu. Dysurie vzniká málokdy.

Poruchy imunitního systému: systémový a kožní lupus erythematoses.

Vícenásobná vyšetření: může se objevit horečka, třesavka, nauzea, astenie, azoospermie, oligospermie, zvýšení aktivity jaterních enzymů v plazmě, cholestáza, hepatitida, syndrom nádorového rozpadu. Velice zřídka se vyvinou akutní pulmonální reakce (difúzní plicní infiltráty/fibróza a dyspnoe). Fatální i nefatální pankreatitida a hepatotoxicita a závažná periferní neuropatie byly pozorovány u HIV-infikovaných pacientů v průběhu léčby hydroxykarbamidem v kombinaci s antiretrovirotyky, zejména s didanosinem spolu se stavudinem. Pacienti léčení hydroxykarbamidem v kombinaci s didanosinem, stavudinem a indinavirem ve studii ACTG 5025 vykazovali průměrný úbytek CD4 buněk cca 100/mm³ (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky hydroxykarbamidu v kombinaci s ozářením

Nežádoucí účinky při této kombinaci jsou podobné jako po podání samotného hydroxykarbamidu. Jako první se objevuje útlum kostní dřeně (anémie, leukopenie) a podráždění žaludku. Leukopenie se vyvine téměř u všech pacientů, léčených kombinací přiměřených dávek hydroxykarbamidu a ozářování. Vzácně byl pozorován pokles trombocytů (<100 000 mm³), a to obvykle ve spojitosti s leukopenií. LITALIR může potencovat některé nežádoucí účinky obvykle pozorované u samotného ozáření např. podráždění žaludku a mukozitidu.

Následující tabulka dle MedDRA databáze obsahuje všechny zaznamenané nežádoucí účinky dle orgánové klasifikace a jejich frekvenci dle následujících kategorií: velmi časté (>1/10), časté (>1/100 až <1/10), méně časté (>1/1000 až <1/100), vzácné (>1/10000 až <1/1000), velmi vzácné (<1/10000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	MedDRA terminologie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Velmi časté	Azoospermie, oligospermie
<i>Infekce a infestace</i>	Vzácné	Gangréna
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	Časté	Karcinom kůže
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Velmi časté	Selhání kostní dřeně, pokles CD4 lymfocytů, leukopenie, trombocytopenie, anemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Velmi časté	Anorexie
	Vzácné	Syndrom nádorového rozpadu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Časté	Halucinace, dezorientace
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Křeče, závratě, periferní neuropatie, ospalost, bolest hlavy
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Plicní fibróza, plicní infiltrace, dyspnoe
	Není známo	Intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida, alveolitida, alergická alveolitida, kašel

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Pankreatitida ¹ , nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, zácpa, mukozitida, žaludeční potíže, dyspepsie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Časté	Hepatotoxicita ¹ , zvýšení hodnot jaterních enzymů, cholestáza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Velmi časté	Kožní vaskulitida, dermatomyozitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, olupování kůže, atrofie kůže, kožní vřed, erytém, kožní hyperpigmentace, choroby nehtů
	Není známo	Pigmentace nehtů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Velmi časté	Dysurie, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení močoviny v krvi, zvýšení kyseliny močové v krvi
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Velmi vzácné	Systémový a kožní lupus erythematodes
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Velmi časté	Pyrexie, astenie, třesavka, malátnost

¹Fatální i nefatální pankreatitida a hepatotoxicita byly pozorovány u HIV pacientů v průběhu léčby hydroxykarbamidem v kombinaci s antiretrovirovými léky, zejména didanosinem spolu se stavudinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

U pacientů, kteří užívali několikanásobek doporučené dávky, bylo hlášeno akutní toxické poškození kůže a sliznic. Byly také pozorovány bolestivost, fialový erytém, edém dlaní a plosek nohou s následným olupováním šupin kůže, intenzivní generalizovaná hyperpigmentace kůže a stomatitida. Specifická léčba předávkování se neuvádí. Je nutná okamžitá úprava dávkování a odpovídající terapie lokálních toxických projevů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XX05

Není znám přesný mechanismus, kterým hydroxykarbamid vyvolává svůj antineoplastický účinek. Různé studie na tkáňových kulturách, myších a lidech podporují hypotézu, že hydroxykarbamid inhibuje syntézu DNA tím, že působí jako inhibitor ribonukleotidreduktázy, aniž by zasahoval do syntézy ribonukleové kyseliny nebo do syntézy proteinů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se hydroxykarbamid dobře absorbuje z trávicího ústrojí. Jeho hladina v séru dosáhne maximálních koncentrací za 1-4 hodiny po podání. Po podání vyšší dávky jsou pozorovány nepoměrně vyšší hodnoty maximální koncentrace a plochy pod křivkou (AUC). Nejsou k dispozici žádná data o vlivu jídla na absorpci hydroxykarbamidu.

Distribuce

Hydroxykarbamid je distribuován rychle a jeho distribuční objem se blíží objemu vody v těle. Poměr plazmy k ascitu se liší v rozmezí 2:1 až 7,5:1. Hydroxykarbamid je koncentrován v leukocytech a erythrocytech. Hydroxykarbamid prostupuje hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Téměř 50 % perorální dávky se metabolizuje způsoby, které nejsou plně objasněny. Jednou z cest je pravděpodobně jaterní metabolismus. Jinou minoritní cestou může být degradace na kyselinu acetoxykarbamidovou působením ureázy střevních bakterií.

Eliminace

Primární cestou eliminace jsou ledviny a eliminace probíhá kinetikou prvního řádu. U pacientů s malignitami se ledvinami vyloučí 30-55 % podané dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože renální exkrece je jednou z cest eliminace, má se u této populace zvážit snížení dávky. U dospělých pacientů se srpkovitou anémií byla provedena otevřená, nerandomizovaná, jednodávková, multicentrická studie ke zhodnocení vlivu renální funkce na farmakokinetiku hydroxykarbamidu. Studovaným pacientům s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu (CrCl) >80 ml/min), lehkou (CrCl 50-80 ml/min) nebo těžkou (CrCl <30 ml/min) poruchou funkce ledvin byla podána jediná perorální dávka 15 mg/kg s využitím 200mg, 300mg nebo 400mg tablet. Pacientům v terminálním stádiu renálního poškození (end-stage renal disease, ESRD) byly podány dvě dávky 15 mg/kg v rozmezí 7 dnů; první byla podána po 4hodinové hemodialýze, druhá před hemodialýzou. U pacientů s clearance kreatininu <60 ml/min (nebo ESRD) byla průměrná expozice (AUC) o 64 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Z těchto výsledků vyplývá, že při léčbě pacientů s renálním poškozením se má zahajovací dávka hydroxykarbamidu snížit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hydroxykarbamid je jednoznačně genotoxický a je předpokládaným mezidruhovým kancerogenem, což naznačuje kancerogenní riziko pro člověka.

Hydroxykarbamid působí mutageně *in vitro* v buňkách bakterií, plísní, kmene protozoa a v savčích buňkách. Hydroxykarbamid působí jako klastogen *in vitro* (buňky křečků, lidské lymfoblasty) a *in vivo* (test sesterské chromatidové výměny (SCE assay) u hlodavců, mikrojaderný test na myších). Hydroxykarbamid způsobuje transformaci buněk hlodavčího zárodku na tumorigenní fenotyp.

Obvyklé dlouhodobé studie hodnotící kancerogenní potenciál hydroxykarbamidu nebyly provedeny. Avšak, ve srovnání s kontrolní skupinou, intraperitoneální podání dávky 125-250 mg/kg (asi 0,6-1,2násobek maximální denní doporučené perorální dávky pro člověka odvozené od plochy povrchu těla (mg/m²)) 3krát týdně po dobu 6 měsíců samicím potkanů zvýšilo incidenci karcinomu prsu u těch samic, které se dožily 18 měsíců.

Hydroxykarbamid podaný samicím potkanů v dávce 60 mg/kg/den (asi 0,3násobek maximální denní doporučené perorální dávky pro člověka odvozené od plochy povrchu těla (mg/m²)) způsobil atrofii varlat, inhibici spermatogeneze a významně snížil schopnost oplodnění samic.

Ve studiích akutní toxicity byly stanoveny hodnoty LD₅₀ hydroxykarbamidu u myši LD₅₀ = 7 330 mg/kg a u potkanů LD₅₀ = 5 760 mg/kg. Ve studiích subakutní a chronické toxicity na potkanech byly shodnými patologickými nálezy mírná až středně těžká hypoplazie kostní dřevě, která byla závislá na dávce, stejně jako plicní kongesce a skvrny na plicích. Při nejvyšších dávkách (1 260 mg/kg/týden po dobu 37 dnů, poté 2 520 mg/kg/týden po dobu 40 dnů) se vyskytla atrofie varlat s absencí spermatogeneze; u několika zvířat

bylo zaznamenáno poškození jaterních buněk s přeměnou tuků. U psů byly pozorovány konzistentní nálezy mírného až závažného útlumu kostní dřeně při vyšších dávkách.

Při vyšších dávkách (140-420 mg nebo 140-1 260 mg/kg/týden po 3 nebo 7 dnech každý týden v průběhu 12 týdnů) bylo u psů zaznamenáno zpomalení růstu, mírně snížené hodnoty krevní glukózy a hemosiderózy v játrech nebo slezině; byla také pozorována reverzibilní inhibice spermatogeneze. U opic byl zaznamenán útlum kostní dřeně, lymfoidní atrofie sleziny a degenerativní změny v epitelu tenkého a tlustého střeva. Při vyšších, často letálních, dávkách (400 až 800 mg/kg/den v průběhu 7 až 15 dnů) bylo pozorováno krvácení a kongesce v plicích, mozku a močovém ústrojí. U některých druhů laboratorních zvířat byly pozorovány změny srdečního rytmu, krevního tlaku, ortostatická hypotenze, EKG změny, mírná hemolýza a/nebo methemoglobinemie při dávkování přesahující klinické dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Bezvodá kyselina citronová, hydrogenfosforečnan sodný, magnesium-stearát, monohydrát laktózy.

Tobolka

Žlutý oxid železitý, indigokarmín, oxid titaničitý, želatina, sodná sůl erythrosinu, černý inkoust (šelak, černý oxid železitý, propylenglykol, roztok amoniaku 30 %).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla, s Al šroubovacím pojistným uzávěrem a s vatovým tamponem, krabička.

Velikost balení 100 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jestliže je to třeba, anebo jestliže si to pacient přeje, není nutné polykat tobolky celé. Jejich obsah je možno nasypat do sklenice vody a spolu s ní vypít. Přitom určitý podíl obsahu pomocných látek v tobolkách může zůstat nerozpuštěn, event. plave na vodní hladině.

Pacienti, kteří užívají LITALIR tak, že vysypou obsah tobolky do vody, mají být upozorněni, že je to účinný přípravek a že s ním musejí zacházet s opatrností. Pacienti musejí zabránit kontaktu prášku s kůží a se sliznicemi, včetně vdechnutí prášku při otevírání tobolky. Osoby, které neužívají přípravek LITALIR, nemají být jeho účinkům vystaveny. Na snížení rizika expozice se při manipulaci s přípravkem mají používat jednorázové rukavice. Před a po kontaktu s lahvičkou nebo tobolkami přípravku LITALIR je třeba si umýt ruce mýdlem a vodou. Pokud se prášek z tobolek vysype, musí se okamžitě utřít

jednorázovou utěrkou a vyhodit do uzavřené nádoby nebo plastové tašky spolu s prázdnými tobolkami a musí se zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

Aby se minimalizovalo riziko kožní expozice, při zacházení s přípravkem LITALIR vždy používejte nepropustné rukavice. Toto opatření se týká také všech činností v klinických zařízeních, lékárnách, skladech a domácích zdravotních zařízeních, a to včetně rozbalování a inspekce, transportu v rámci zařízení a během přípravy dávky a podání.

Mají být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci protinádorových léčivých přípravků.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/652/93–C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 7. 2019