

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Litalir 500 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 500 mg hidroksikarbamida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tvrda kapsula sadrži 40,1 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Litalir je ružičasto zelena tvrda kapsula s crno utisnutom oznakom "CHP 500".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Litalir je indiciran u liječenju kronične mijeloične leukemije u kroničnoj fazi bolesti i u bolesnika koji nisu odgovorili na druge oblike liječenja.

Litalir primjenjen istovremeno s radioterapijom indiciran je u liječenju primarnog karcinoma skvamoznih stanica (epidermoidnog) glave i vrata (isključujući usne) i karcinoma grlića maternice.

Litalir je indiciran za liječenje policitemije vere i esencijalne trombocitemije u bolesnika s visokim rizikom tromboembolijskih komplikacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Svaki režim doziranja Litalira (hidroksikarbamida) mora se temeljiti na stvarnoj ili idealnoj tjelesnoj težini bolesnika, ovisno o tome koja je manja.

Ukoliko se Litalir primjenjuje istovremeno s drugim mijelosupresivnim lijekovima možda će biti potrebno prilagoditi doze tih lijekova.

SOLIDNI TUMORI

Primjena za vrijeme terapije zračenjem

(Karcinom glave, vrata i grlića maternice)

Primjenjuje se *jednokratna* doza od 80 mg/kg kroz usta svaki *treći* dan.

Primjena Litalira mora započeti najmanje sedam dana prije početka zračenja te nastaviti tijekom zračenja i nastaviti se neodređeno vrijeme nakon zračenja, pod uvjetom da bolesnik bude pod odgovarajućim nadzorom i da nema nikakvih znakova neobične ili ozbiljne toksičnosti.

KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA

Kontinuirana terapija

Primjenjuje se *jednokratna* doza od 20 do 30 mg/kg kroz usta *dnevno*.

Da bi se odredila djelotvornost Litalira, probno razdoblje treba trajati šest tjedana. Ukoliko je klinički odgovor prihvatljiv, liječenje treba nastaviti kroz neodređeno vrijeme. Liječenje se mora prekinuti ako broj bijelih krvnih stanica padne ispod $2,5 \times 10^9/l$ ili broj trombocita ispod $100 \times 10^9/l$. U tom se slučaju broj krvnih stanica mora ponovno provjeriti nakon tri dana, a s liječenjem se može nastaviti ako se njihove vrijednosti vrata na prihvatljivu razinu. Krvotvorna funkcija obično se vrlo brzo oporavi. Ukoliko ne nastupi brzi oporavak za vrijeme trajanja kombiniranog liječenja Litalirom i zračenjem, zračenje se također može prekinuti. Anemija se, čak i ako je teška, može riješiti bez prekida liječenja Litalirom.

ESENCIJALNA TROMBOCITEMIJA

Preporučuje se početna doza od 15 mg/kg jednom dnevno. Doza se mora prilagoditi da bi se broj trombocita održao ispod $600 \times 10^9/l$, bez smanjenja broja leukocita ispod $4 \times 10^9/l$.

Litalir se mora nastaviti uzimati sve dok se broj trombocita i/ili broj leukocita ne može adekvatno kontrolirati ili dok se na pojavi dokaz rezistencije ili intolerancije na lijek.

POLICITEMIJA VERA

Preporučuje se početna doza od 15 do 20 mg/kg jednom dnevno. Doza se mora prilagoditi da bi se vrijednosti hematokrita održale ispod 45% a broj trombocita ispod $400 \times 10^9/l$. U većine bolesnika to se može postići primjenom prosječne dnevne doze hidroksikarbamida od 500 do 1000 mg.

Lijek se mora nastaviti uzimati sve dok se hematokrit i/ili broj trombocita ne mogu adekvatno kontrolirati ili dok se ne pojavi dokaz rezistencije ili intolerancije na lijek.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nema podataka koji bi ukazali na potrebu za izradom posebne smjernice za prilagodbu doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetra. Savjetuje se pomno praćenje hematoloških parametara.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Litalir se mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Budući da se Litalir eliminira izlučivanjem putem bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze Litalira u ove populacije bolesnika. Savjetuje se pomno praćenje hematoloških parametara.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke Litalira pa u njih može biti potrebno provoditi terapijski režim s nižim dozama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Litalira u djece nije utvrđena.

Način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje kroz usta.

Sadržaj kapsule može se isprazniti u čašu vode i odmah popiti, ako bolesnik želi na taj način uzimati lijek ili ne može progutati kapsule (vidjeti dio 6.6). Nešto inertnog materijala iz kapsule koji se koristi kao nosač za lijek može ostati neotopljeno i plutati na površini vode u čaši.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s depresijom koštane srži tj. leukopenijom ($< 2,5 \times 10^9$ leukocita/l), trombocitopenijom ($< 100 \times 10^9$ trombocita/l) ili teškom anemijom
- trudnoća

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje Litalirom ne smije se započeti ukoliko postoji depresija funkcije koštane srži, tj. leukopenija ($< 2,5 \times 10^9$ leukocita/l), trombocitopenija ($< 100 \times 10^9$ trombocita/l) ili teška anemija.

Litalir može izazvati supresiju koštane srži; leukopenija je općenito prvi i najčešći pokazatelj. Trombocitopenija i anemija nastaju manje često i rijetko se vide bez prethodne leukopenije. Vjerojatnost depresije koštane srži veća je u bolesnika koji su prethodno liječeni zračenjem ili citostatskom terapijom zbog karcinoma; u tih bolesnika Litalir se mora primjenjivati s oprezom. Oporavak od mijelosupresije je brz ukoliko se liječenje Litalirom brzo prekine.

Zabilježeni su slučajevi hemolitičke anemije u bolesnika liječenih hidrokisikarbamidom zbog mijeloproliferativnih bolesti. U bolesnika u kojih se razvila teška anemija potrebno je evaluirati laboratorijske hemolitičke pretrage. Ukoliko se postavi dijagnoza hemolitičke anemije, primjena lijeka Litalir mora se prekinuti.

Teška anemija mora se ispraviti prije početka liječenja s Litalirom.

Poremećaji eritrocita: megaloblastična eritropoeza, koja je samoograničavajuća, često se vidi u samom početku liječenja Litalirom. Morfološka promjena nalikuje onoj kakva se vidi kod perniciozne anemije, ali nije povezana s nedostatkom vitamina B₁₂ ili folne kiseline. Makrocitoza može prikriti slučajni istovremeni razvoj nedostatka folne kiseline, pa se preporučuje redovito određivanje folne kiseline u serumu.

Hidrokisikarbamid može također usporiti klirens željeza iz plazme i smanjiti brzinu iskorištenja željeza za eritrocite, ali čini se da ne mijenja duljinu života eritrocita.

Bolesnici koji su u prošlosti liječeni zračenjem mogu imati pogoršanje eritema nakon zračenja ukoliko uzimaju Litalir.

U bolesnika s mijeloproliferativnim poremećajima tijekom liječenja hidrokisikarbamidom javili su se toksični učinci na krvne žile kože, uključujući ulceracije i gangrenu zbog vaskulitisa. Ovi toksični učinci na krvne žile bili su zabilježeni najčešće u bolesnika koji su prethodno ili trenutno liječeni interferonom. Zbog potencijalno teških kliničkih ishoda kožnih ulceracija zbog vaskulitisa zabilježenih u bolesnika s mijeloproliferativnom bolešću, primjenu hidrokisikarbamida potrebno je prekinuti ukoliko se razviju kožne ulceracije zbog vaskulitisa i uvesti alternativne citoreduktivne lijekove, ako postoji indikacija.

Hidrokisikarbamid je genotoksičan i smatra se kancerogenom za sve vrste organizama pa tako i povećava rizik od karcinoma u ljudi. U bolesnika koji dugotrajno uzimaju hidrokisikarbamid zbog mijeloproliferativnih poremećaja, kao što su policitemija vera ili trombocitemija, zabilježena je pojava sekundarne leukemije; nije poznato je li ovaj leukemogenički učinak sekundaran djelovanju hidrokisikarbamida ili posljedica postojeće bolesti.

U bolesnika dugotrajno liječenih hidrokisikarbamidom prijavljena je pojava raka kože. Bolesnicima je potrebno savjetovati da zaštite kožu od izlaganja suncu. Uz to, bolesnici moraju tijekom i nakon prekida liječenja hidrokisikarbamidom provoditi samopregled kože, a tijekom redovitih kontrola je potrebno provjeriti imaju li sekundarnih zloćudnih bolesti.

Istovremena primjena Litalira sa živim virusnim cjepivom može pojačati replikaciju virusa u cjepivu

i/ili povećati nuspojave virusnog cjepiva jer su normalni mehanizmi obrane potisnuti Litalirom. Cjepljenje bolesnika koji uzimaju Litalir živim virusnim cjepivom može dovesti do ozbiljne infekcije. Bolesnikov odgovor antitijelima na cjepivo može biti smanjen. Primjena živih cjepiva mora se izbjeći i potražiti savjet liječnika specijaliste (vidjeti dio 4,5).

Poremećaji dišnog sustava:

U bolesnika liječenih zbog mijeloproliferativnih novotvorina zabilježena je intersticijska plućna bolest uključujući plućnu fibrozu, plućne infiltrate, upalu pluća i alveolitis/alergijski alveolitis i oni mogu biti povezani sa smrtnim ishodom. Bolesnike koji razviju pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome potrebno je pomno pratiti, raditi pretrage i liječiti ih. Čini se da nagli prekid uzimanja hidroksikarbamida i liječenje kortikosteroidima utječe na nestanak plućnih tegoba (vidjeti dio 4.8)

Litalir sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Litalir sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po kapsuli.

Bolesnicima valja savjetovati da uzimaju odgovarajuću količinu tekućine tijekom liječenja Litalirom. U slučaju da bolesnik propusti uzeti dozu mora potražiti savjet liječnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litalir treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su nedavno liječeni opsežnim zračenjem ili kemoterapijom drugim citotoksičnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istovremena primjena hidroksikarbamida i drugih mijelosupresivnih lijekova ili zračenja može povećati vjerojatnost razvoja depresije koštane srži ili drugih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Gotovo svi bolesnici koji su liječeni Litalirom u kombinaciji sa zračenjem razvili su leukopeniju. Trombocitopenija se rijetko javljala ($< 100 \times 10^9$ trombocita/l), obično ako je bila prisutna izrazita leukopenija. Litalir može pojačati neke nuspojave koje se vide uz primjenu zračenja, kao što su želučane tegobe i mukozitis.

Teške želučane tegobe, kao što su mučnina, povraćanje i anoreksija, zbog kombiniranog liječenja obično se mogu kontrolirati privremenim prekidom primjene Litalira.

Bol ili nelagoda zbog upale sluznica na mjestu zračenja (mukozitis) obično se mogu kontrolirati primjenom topikalnih anestetika i analgetika koji se primjenjuju kroz usta. U slučaju teške reakcije, liječenje Litalirom može se privremeno prekinuti; ako je reakcija krajnje teška, dodatno se može privremeno odgoditi zračenje.

Litalir može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu, pa može biti potrebno prilagoditi dozu urikozurika.

In vitro ispitivanja pokazala su značajno povećanje citotoksičnog djelovanja citarabina u stanicama izloženima hidroksikarbamidom. Nije utvrđeno hoće li ova interakcija dovesti do sinergističke toksičnosti u kliničkoj primjeni ili do potrebe da se promijeni doza citarabina.

Upala gušterače s ili bez smrtnog ishoda zabilježena je u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficiencije (HIV) tijekom liječenja hidroksikarbamidom i didanozinom, s ili bez stavudina. Hepatotoksičnost i zatajenje jetre sa smrtnim ishodom zabilježeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika zaraženih HIV-om koji su se liječili hidroksikarbamidom i drugim antiretrovirusnim lijekovima. Jetrene promjene sa smrtnim ishodom najčešće su bile zabilježene u bolesnika liječenih kombinacijom hidroksikarbamida, didanozina i stavudina. Ova se kombinacija mora izbjegavati. Periferna neuropatija, koja je u nekim slučajevima bila teška, zabilježena je u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali hidroksikarbamid u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima, uključujući didanozin s ili bez stavudina (vidjeti dio 4.8). U bolesnika liječenih hidroksikarbamidom u kombinaciji s didanozinom, stavudinom i indinavirom u ispitivanju ACTG

5025 pokazalo se srednje smanjenje broja CD4 stanica za približno 100/mm³.

Postoji povećan rizik fatalne sistemske bolesti cijepljenja kod istovremene primjene živih cjepiva. Živa cjepiva se ne preporučuju u imunosuprimiranih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja su pokazala da postoji međusobni analitički utjecaj hidroksikarbamida s enzimima (ureaza, urikaza i laktatna dehidrogenaza) korištenim u određivanju uree, uričke kiseline i laktatne kiseline prikazujući pogrešno evaluirane rezultate u ovih bolesnika liječenih hidroksikarbamidom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena hidroksikarbamida kontraindicirana je tijekom cijele trudnoće (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da hidroksikarbamid ima jako teratogeno djelovanje kod različitih životinjskih vrsta.

Litalir prelazi placentarnu barijeru i može prouzročiti oštećenje ploda kad se primjenjuje u trudnica.

Ako se Litalir koristi tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni za vrijeme liječenja lijekom Litalir, potrebno je izvršiti obradu kako bi se utvrdio mogući rizik za fetus.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Litalir (vidjeti Plodnost).

Dojenje

Hidroksikarbamid se izlučuje majčinim mlijekom. Kako postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava koje hidroksikarbamid može izazvati u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili liječenje Litalirom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Azoospermija i oligospermija (oligozoospermija), ponekad reverzibilna, primijećena je u muškaraca. Muške bolesnike mora se informirati o mogućnosti pohrane sperme prije početka terapije.

Muškarcima na liječenju savjetuje se da tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon prestanka liječenja primjenjuju sigurne mjere kontracepcije.

Hidroksikarbamid može biti mutagen i tu mogućnost liječnik mora pažljivo razmotriti prije uvođenja lijeka u muških i ženskih bolesnika koji razmišljaju o začeću. Bolesnicama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Utjecaj Litalira na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima nije se ispitala. Budući da Litalir može izazvati omamljenost i druge neurološke učinke (vidjeti dio 4.8), budnost može biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sljedeći popis uključuje nuspojave prikazane prema klasi organskih sustava i učestalosti. Učestalost se navodi primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1,000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Rijetko: gangrena

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Često: karcinom kože

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: zatajenje funkcije koštane srži, snižen broj CD4 limfocita, leukopenija, trombocitopenija, anemija

Nepoznato: hemolitička anemija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: anoreksija

Rijetko: sindrom lize tumora

Psihijatrijski poremećaji

Često: halucinacije, dezorijentiranost

Poremećaji živčanog sustava

Često: konvulzije, omaglica, periferna neuropatija, pospanost, glavobolja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Često: plućna fibroza, plućni infiltrati, dispneja

Nepoznato: intersticijska plućna bolest

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: pankreatitis¹, mučnina, povraćanje, proljev, stomatitis, zatvor, mukozitis, želučane tegobe, dispepsija

Poremećaji jetre i žuči

Često: hepatotoksičnost¹, povišene vrijednosti enzima jetre, hepatitis, kolestaza

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: sistemski i kožni eritemski lupus

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: kožni vaskulitis, dermatomiozitis, alopecija, makulopapularni osip, papularni osip, ljuštenje kože, atrofija kože, ulkusi na koži, eritem, hiperpigmentacija kože, poremećaj noktiju

Nepoznato: pigmentacija noktiju

Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva

Vrlo često: dizurija, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina ureje u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: azoospermija, oligospermija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: pireksija, astenija, zimice, malaksalost

¹ Pankreatitis s ili bez smrtnog ishoda i hepatotoksičnost zabilježeni su u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali hidroksikarbamid u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima, osobito kombinacijom didanozina i stavudina (vidjeti dio 4.5).

Reakcije preosjetljivosti (vrućica uzrokovana lijekom)

U pojedinim slučajevima prijavljena je vrućica (>39 °C) koja zahtijeva hospitalizaciju popraćena gastrointestinalnim, plućnim, muskuloskeletalnim, jetrenim, hepatobilijarnim, kožnim ili kardiovaskularnim događajima. Vrućica se javila u unutar 6 tjedana nakon početka liječenja, a nakon prestanka liječenja hidroksikarbamidom odmah prestala. Nastavkom liječenja, vrućica se pojavila ponovno nakon 24 sata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Akutna mukokutana toksičnost zabilježena je u bolesnika koji su primali hidroksikarbamid pri dozama nekoliko puta većima od terapijske doze. Opaženi su bolnost, ljubičasti eritem, edem dlanova i tabana praćen ljuštenjem šaka i stopala, teškom generaliziranom hiperpigmentacijom kože i stomatitisom.

Liječenje predoziranja uključuje ispiranje želuca (lavaža), te simptomatsku terapiju kao i kontrolu funkcije koštane srži.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), ostali antineoplastici

ATK oznaka: L01XX05

Mehanizam djelovanja

Neoplastična bolest

Nije poznat točan mehanizam kojim hidroksikarbamid dovodi do antineoplastičkih učinaka. Razna ispitivanja na kulturama tkiva, štakorima i ljudima govore u prilog hipotezi da hidroksikarbamid uzrokuje neposrednu inhibiciju sinteze DNK tako što djeluje kao inhibitor ribonukleotid-reduktaze, s time da pritom ne ometa sintezu ribonukleinske kiseline ili bjelančevina.

Pojačanje učinaka terapije zračenjem

Predložena su tri mehanizma kojima hidroksikarbamid pojačava terapijski učinak zračenja na karcinome skvamoznih stanica (epidermoidnih) glave i vrata. *In vitro* ispitivanja na stanicama kineskog hrčka pokazala su da je hidroksikarbamid letalan za normalne radiorezistentne stanice u S fazi i da zaustavlja druge stanice u G1 fazi staničnog ciklusa ili fazi prije sinteze DNK, kad su najosjetljivije na učinke zračenja. Treći mehanizam djelovanja teoretski se temelji na *in vitro* ispitivanjima HeLa stanica: čini se da hidroksikarbamid inhibicijom sinteze DNK ometa normalni proces popravljivanja stanica koje je zračenje oštetilo, ali ih nije i ubilo te tako smanjuje njihov postotak preživljenja. Nema promjena u sintezi RNK i bjelančevina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene u ljudi, hidroksikarbamid se brzo apsorbira iz probavnog sustava. Lijek postiže vršne koncentracije u serumu u roku od 1-4 sata nakon oralne primjene. S rastućim dozama zapaženi su disproporcionalno veća vršna koncentracija lijeka u serumu i površina ispod krivulje (AUC). Nema podataka o utjecaju hrane na apsorpciju hidroksikarbamida.

Distribucija

Hidroksikarbamid se brzo i opsežno raspodjeljuje u tkiva, uz volumen raspodjele koji približno odgovara ukupnoj tjelesnoj tekućini.

Omjer tekućine između seruma i ascitesa kreće se u rasponu od 2:1 do 7,5:1. Hidroksikarbamid se koncentrira u leukocitima i eritrocitima. Hidroksikarbamid prelazi krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Više od 50% oralno primijenjene doze metabolizira se putevima koji nisu u potpunost opisani. Vjerojatno jedan put je saturirani metabolizam kroz jetru. Drugi manji put moguće da razgrađuje acetohidroksamičnu kiselinu pomoću ureaze koja se nalazi u intestinalnim bakterijama.

Eliminacija

Izlučivanje hidroksikarbamida se u ljudi vjerojatno odvija kinetikom prvog reda putem bubrega.

U bolesnika s malignim bolestima bubrežna eliminacija je u rasponu od 30-55% primijenjene doze.

Posebne skupine bolesnika

Poremećaj bubrežne funkcije

Budući da je izlučivanje putem bubrega put eliminacije, treba uzeti u obzir smanjenje doze lijeka u ovoj skupini bolesnika. U odraslih osoba s bolesti srpastih stanica provedeno je otvoreno, ne randomizirano, multicentrično ispitivanje s jednokratnim doziranjem da se procijeni utjecaj bubrežne funkcije na farmakinetiku hidroksikarbamida. Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina (CrCl) > 80 ml/min), umjerenim (CrCl 50-80 ml/min) ili teškim (CrCl < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega u ispitivanju su primali hidroksikarbamid u obliku jednokratne oralne doze od 15 mg/kg koja se postizala korištenjem kombinacija kapsula od 200 mg, 300 mg ili 400 mg. Bolesnici sa zadnjim stadijem bolesti bubrega (ESRD) primili su dvije doze od 15 mg/kg odvojeno kroz 7 dana, prva doza je dana neposredno nakon 4-satne hemodijalize, a druga doza prije hemodijalize. U ovom ispitivanju je srednja izloženost (AUC) u bolesnika, čiji klirens kreatinina je bio < 60 ml/min (ili ESRD), je bila 64% viša nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Na temelju rezultata predlaže se da se početna doza hidroksikarbamida treba smanjiti kod liječenja bolesnika s poremećajem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima akutne toksičnosti, LD₅₀ oralne doze hidroksikarbamida je oko 5 g/kg u miša i 5,65 g/kg u štakora.

U ispitivanjima subakutne i kronične toksičnosti u štakora, najdosljedniji patološki nalaz bile su vidljiva blaga do umjerena hipoplazija koštane srži povezana s veličinom doze, plućna kongestija i zasjenjenja na plućima. Primjena najviših doza (1,26 g/kg/dan tijekom 37 dana, a potom 2,52 g/kg/dan tijekom 40 dana) uzrokovala je atrofiju testisa uz nestanak spermatogeneze.

U pasa je blaga do izrazita depresija koštane srži bila dosljedni nalaz pri oralnoj primjeni doza viših od 50 mg/kg/dan. Kod intravenske primjene viših doza (140-420 mg ili 140-1260 mg/kg/tjedno, primijenjeno tijekom 3 ili 7 dana svakog tjedna tijekom 12 tjedana) zabilježeni su usporenje rasta, blago povišene vrijednosti glukoze u krvi i hemosideroza jetre ili slezene, uz reverzibilnu atrofiju testisa ovisnu o dozi.

U majmuna su zabilježeni depresija koštane srži, limfoidna atrofija slezene i degenerativne promjene epitela tankog i debelog crijeva. Kod intravenske primjene viših, često letalnih doza (400 do 800 mg/kg/dan tijekom 7 do 15 dana) uočeni su krvarenje i kongestija u plućima, mozgu i mokraćnim putevima.

Promjene brzine rada srca, arterijskog tlaka, ortostatska hipotenzija, promjene u elektrokardiogramu i blaga hemoliza i/ili methemoglobinemija bile su zabilježene u nekih vrsta laboratorijskih životinja pri primjeni doza većih od onih u kliničkoj primjeni.

Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti

Hidroksikarbamid je genotoksičan i pretpostavljeni kancerogen kod svih životinjskih vrsta što podrazumijeva i kancerogeni rizik za ljude.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se mogao procijeniti kancerogeni potencijal.

Lijekovi koji utječu na sintezu DNK, kao što je Litalir, mogu imati mutageni potencijal, tako da se ova mogućnost mora uzeti u obzir prije primjene tog lijeka kako u žena, tako i muškaraca koji razmišljaju o začecu.

U štakora je Litalir pri visokim dozama izazvao aspermatogenezu, a u pasa reverzibilni zastoj spermatogeneze.

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

citratna kiselina, bezvodna
hidrogenfosfat, bezvodni
magnezijev stearat
laktoza hidrat

Sastav kapsule:

Zelena kapica kapsule:
željezov oksid, žuti (E172)
indigo karmine (E 132)
titanijev dioksid (E171)
želatina

Ružičasto tijelo kapsule:
erythrosin (E 127)
titanijev dioksid (E171)
želatina.

Otisnuta oznaka na ovojnici kapsule:
šelak glazura ~ 45 % (20 % esterificirana) u etanolu
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
28% amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, zaštićeno od topline, u dobro zatvorenoj bočici.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Litalir tvrde kapsule dostupne su u bočicama od 175 ml od smeđeg stakla, zaštićene umetkom od pamučne vate i zlatno obojanim aluminijskim PP zatvaračem.
Kutija sadrži 1 bočicu sa 100 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnike koji uzimaju lijek tako što isprazne sadržaj kapsule u vodu (vidjeti dio 4.2) valja podsjetiti na to da se radi o jakom lijeku, kojim se mora rukovati s oprezom. Bolesnike valja upozoriti da izbjegavaju dodir praška s kožom i sluznicama i da ne smiju udisati prašak prilikom otvaranja kapsule. Osobe koje ne uzimaju Litalir ne smiju se izlagati tom lijeku.

Da bi se smanjio rizik od izlaganja lijeku, nosite rukavice za jednokratnu uporabu za vrijeme rukovanja Litalirom ili bočicama koje sadrže Litalir. Osobe koje rukuju Litalirom moraju oprati ruke prije i nakon diranja bočice ili kapsula. Ako se prašak prospe, odmah se mora obrisati vlažnom maramicom i baciti u zatvoreni spremnik, kao što je plastična vrećica, isto kao i prazne kapsule.

Čuvajte Litalir izvan dohvata djece i kućnih ljubimaca.

Smjernice za ispravno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova

Da bi se smanjio rizik od izlaganja kože tom lijeku, uvijek nosite nepropusne rukavice dok rukujete bočicama u kojima su Litalir kapsule. To uključuje sve vrste rukovanja lijekom u kliničkim uvjetima, ljekarnama, skladištu i kod kuće, uključujući raspakiravanje i pregledavanje, transport lijeka unutar kuće, pripremu i primjenu doze.

Potrebno je slijediti postupak za ispravno rukovanje i zbrinjavanje antitumorskih lijekova.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Njemačka

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-923595891

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13.01.1997./ 30.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. lipnja 2023.