

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LITALIR

Tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Hydroxycarbamidum 500 mg v jedné tobolce.

Pomocné látky: monohydrát laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Popis přípravku: 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 se používá k léčbě rezistentní chronické myeloidní leukemie a při karcinomu děložního hrdla.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Používá se nepřerušované dávkování: 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/mm³ anebo počet trombocytů pod 100 000/mm³. 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, a proto obvykle stačí přerušit terapii na krátkou dobu. 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 přerušování terapie.

Dávkování při karcinomu děložního hrdla

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

Nepřerušované dávkování: podává se denně perorálně 20 - 30 mg/kg v jediné dávce.

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

Pacienti s renálním poškozením: Jelikož LITALIR je vylučován ledvinami, u pacientů s poruchami funkce ledvin je třeba jeho dávky adekvátně snížit. Doporučuje se pečlivě sledování hematologických parametrů.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí: 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 přípravku LITALIR s jinými myelosupresivními léky může vyžadovat úpravu dávkování. LITALIR by se měl 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 zánětem sliznic v ozařované oblasti (mukozitida) 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.

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

LITALIR je kontraindikován u pacientů s předchozí přecitlivělostí na hydroxykarbamid nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Terapie se nesmí zahájit při depresi kostní dřeně např. 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 může být odůvodněno profylaktické podávání 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 ozáření, 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 léčeni 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 poruchou renálních funkcí je třeba podávat hydroxykarbamid s opatrností.

Pacienty je třeba upozornit, aby dodržovali přiměřený přívod tekutin.

Přípravek obsahuje 42,2 mg monohydrátu laktózy v jedné tobolce, což je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditární laktázovou deficiencí nebo malabsorpce glukózy by tento přípravek neměli 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).

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

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.

4.6 Těhotenství a kojení

V pokusech na zvířatech měl hydroxykarbamid teratogenní účinky.

LITALIR může vyvolat poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě. Nejsou k dispozici žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. 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 by měly být upozorněny, aby používaly vhodnou antikoncepci.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Velké dávky hydroxykarbamidu mohou vyvolat mírnou ospalost a jiné neurologické projevy. LITALIR patří mezi látky s možností mírného ovlivnění pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

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, 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 přípravkem LITALIR. Tato toxicita byla nejčastěji hlášena 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.

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

Vícenásobná vyšetření: může se objevit horečka, třesavka, nauzea, astenie, zvýšení aktivity jaterních enzymů v plazmě. 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 antiretrovirotiky, 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 ozařování. 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 zánět sliznic.

Hydroxykarbamid je jednoznačně genotoxický a je předpokládaným mezidruhovým kancerogenem, což naznačuje kancerogenní riziko pro člověka. U pacientů s myeloproliferativními chorobami, jako je polycytemia vera a trombocytémie, dlouhodobě léčených hydroxykarbamidem byla popsána sekundární leukémie; není známo, zda tento leukogenní efekt je sekundární ve vztahu k hydroxykarbamidu nebo k základnímu onemocnění. Po dlouhodobé léčbě hydroxykarbamidem byl také popsán vznik rakoviny kůže.

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, <1/10), méně časté (>1/1000, <1/100), vzácné (>1/10000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	MedDRA terminologie
<i>Infekce a infestace</i>	Není známo	Gangréna
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	Není známo	Rakovina kůže
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Není známo	Selhání kostní dřeně, pokles CD4 lymfocytů, leukopenie, trombocytopenie, snížení počtu krevních destiček, anemie
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Není známo	Anorexie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Halucinace, dezorientace

	známo	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Není známo	Křeče, závratě, periferní neuropatie, ospalost, bolest hlavy
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Plicní fibróza, plicní infiltrace, dušnost
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Není známo	Pankreatitida*, nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, zácpa, mukozitida, žaludeční potíže, dyspepsie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Není známo	Hepatotoxicita, zvýšení hodnot jaterních enzymů
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo	Kožní vaskulitida, dermatomyositida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, papulózní vyrážka, olupování kůže, atrofie kůže, kožní vřed, erytém, kožní hyperpigmentace, choroby nehtů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo	Dysurie, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení močoviny v krvi, zvýšení kys. močové v krvi
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Není známo	Pyrexie, astenie, třesavka, nevolnost

*Fatální i nefatální pankreatitida byla pozorována u HIV pacientů v průběhu léčby hydroxykarbamidem v kombinaci s antiretrovirovými léky, zejména didanosinem spolu se stavudinem.

4.9 Předávkování

U pacientů, kteří užili 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.

Hydroxykarbamid se povahou svého účinku blíží antimetabolitům, protože blokuje biosyntetické reakce klíčových enzymů zejména ribonukleosidreduktázy. Tím znemožňuje tvorbu deoxynukleotidů nutných k syntéze DNA. Mimoto pravděpodobně inhibuje i časně fáze syntézy pyrimidinu. Z hlediska buněčného cyklu působí jako inhibitor fáze S. Znesnadňuje také opravu poškozené DNA. Z těchto účinků vyplývá i možnost potenciace radioterapie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se hydroxykarbamid dobře absorbuje z trávicího ústrojí. Jeho hladina v séru dosáhne maximálních koncentrací za 1-4 hodiny po podání. Nejsou k dispozici žádná data o vlivu jídla na absorpci hydroxykarbamidu.

Hydroxykarbamid prostupuje hematoencefalickou bariérou.

Téměř 50% perorální dávky se metabolizuje způsoby, které nejsou plně objasněny. Jednou z cest je pravděpodobně jaterní metabolismus.

Primární cestou eliminace jsou ledviny. U pacientů s malignitami se ledvinami vyloučí 30-55% podané dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Experimentální výsledky studií na zvířatech prokazují v podstatě vznik podobných nežádoucích účinků, jaké jsou popsány u lidí. Při sledování subakutní a chronické toxicity stojí v popředí útlum kostní dřeně a možnost plicní kongesce. V dávkách vyšších než 1 g/kg/den, podávaných po dobu cca 40 dní, vznikla i atrofie testes a u některých zvířat porucha jaterních buněk. Po dávkách značně převyšujících klinické dávkování (v přepočtu na hmotnost) se objevila i retardace růstu, mírné zvýšení glykemie, hemosideróza jater a sleziny, degenerativní změny střevního epitelu, kardiovaskulární poruchy (ortostatická hypotenze, změny EKG) a hematologické změny (mírná hemolýza a methemoglobinemie).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kyselina citronová, hydrogenfosforečnan sodný, magnesium-stearát, monohydrát laktózy

Plášť tobolky

Žlutý oxid železitý, indigokarmín, oxid titaničitý, natrium-lauryl-sulfát, čištěná voda, želatina, sodná sůl erythrosinu.

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

Druh obalu: lahvička z tmavého skla, s Al pojistným uzávěrem, s vatovým tamponem, krabička.

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 tobolek může zůstat nerozpuštěn, event. plave na vodní hladině.

Pacienti, kteří užívají LITALIR tak, že vysypou obsah tobolky do vody, by měli 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. Přípravek LITALIR se musí uchovávat mimo dosah a dohled dětí a domácích zvířat.

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.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/652/ 93 – C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4. 8. 1993 / 23.12. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.12. 2009