

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Litalir 500 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 500 mg hidroksisečnine.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 40,1 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda kapsula z neprozornim rožnatim telesom, neprozorno zeleno kapico in s črnim črnilom vtisnjanim napisom "CHP 500".

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Litalir je indicirano za zdravljenje kronične mieloične levkemije (v kronični fazi bolezni in za bolnike, ki se niso odzvali na druge oblike zdravljenja).

V kombinaciji z radioterapijo je zdravilo Litalir indicirano tudi za zdravljenje primarnega ploščatoceličnega (epidermoidnega) karcinoma glave in vratu (razen ustnice) ter karcinoma materničnega vratu.

Zdravilo Litalir je indicirano za zdravljenje prave policitemije ali esencialne trombocitemije pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj trombemboličnih zapletov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Pri vseh režimih zdravljenja mora odmerjanje zdravila Litalir (hidroksisečnine) temeljiti na dejanski ali idealni telesni masi bolnika, odvisno od tega, katera je manjša.

Pri sočasni uporabi zdravila Litalir in drugih zdravil, ki delujejo zavorno na kostni mozeg, bo odmerjanje morda treba prilagoditi.

### SOLIDNE NOVOTVORBE

#### **Sočasno zdravljenje z radioterapijo**

(karcinom glave in vratu ter karcinom materničnega vratu)

80 mg/kg v obliki *enkratnega* peroralnega odmerka vsak *tretji* dan.

Zdravljenje z zdravilom Litalir je treba uvesti najmanj sedem dni pred začetkom radioterapije in z njim nadaljevati tako med radioterapijo kot še nedoločen čas po njej. Med zdravljenjem je treba bolnika ustrezno nadzirati in zagotoviti, da nima neobičajnih ali hudih neželenih učinkov.

## **KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA**

### **Kontinuirano zdravljenje**

20 do 30 mg/kg *na dan* v obliki *enkratnega* peroralnega odmerka.

Ustrezno obdobje za presojo učinkovitosti zdravila Litalir je šest tednov. Če je klinični odziv sprejemljiv, je treba zdravljenje nadaljevati nedoločen čas. Zdravljenje je treba prekiniti, če se število levkocitov zmanjša pod  $2,5 \times 10^9/l$  ali število trombocitov pod  $100 \times 10^9/l$ . V tem primeru je treba po 3 dneh krvno sliko znova ovrednotiti in ko se število krvnih celic zviša na sprejemljivo vrednost, zdravljenje ponovno uvesti. Povrnitev hematopoeze je običajno hitra. Če se pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Litalir in radioterapijo hematopoeza ne obnovi hitro, bo morda treba prekiniti tudi radioterapijo. Anemijo, tudi hudo, se lahko nadzira brez prekinitve zdravljenja z zdravilom Litalir.

## **ESENCIALNA TROMBOCITEMIJA**

15 mg/kg *na dan* v obliki *enkratnega* peroralnega odmerka. Odmerek je treba prilagoditi tako, da se število trombocitov vzdržuje pod  $600 \times 10^9/l$ , brez zmanjšanja števila belih krvnih celic pod  $4 \times 10^9/l$ .

Zdravljenje z zdravilom Litalir je treba nadaljevati, razen v primeru, če se števila trombocitov in/ali belih krvnih celic ne more ustrezno nadzirati, ali v primeru pojava odpornosti proti zdravilu ali neprenašanja zdravila.

## **PRAVA POLICITEMIJA**

15 do 20 mg/kg *na dan* v obliki *enkratnega* peroralnega odmerka. Odmerek je treba prilagoditi tako, da se vrednost hematokrita vzdržuje pod 45 %, število trombocitov pa pod  $400 \times 10^9/l$ . Pri večini bolnikov je to mogoče doseči s povprečnim dnevnim odmerkom zdravila Litalir od 500 do 1.000 mg.

Zdravljenje z zdravilom Litalir je treba nadaljevati, razen v primeru, če se hematokrita ali števila trombocitov ne more ustrezno nadzirati, ali v primeru pojava odpornosti proti zdravilu ali neprenašanja zdravila.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba zdravilo Litalir uporabljati previdno. Ker se zdravilo Litalir izloča preko ledvic, je pri tej skupini bolnikov treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Priporočamo skrbno nadziranje hematoloških parametrov (glejte poglavje 5.2).

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Za ustrezno prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov. Priporočamo skrbno spremljanje hematoloških parametrov.

#### *Starostniki*

Starostniki so za učinkovanje zdravila Litalir lahko občutljivejši. Pri starostnikih bo odmerek morda treba zmanjšati.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Litalir pri otrocih nista bili dokazani.

### Način uporabe

Zdravilo je za peroralno uporabo.

Če bolnik kapsul ne more pogoltniti ali če to želi, lahko vsebino kapsule strese v kozarec vode in zdravilo nato nemudoma zaužije (glejte poglavje 6.6). Kapsula kot vehikel vsebuje tudi nekaj inertne snovi, ki se morda ne bo raztopila in lahko lebdi na površini.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z zavoro kostnega mozga, npr. z levkopenijo ( $< 2,5 \times 10^9$  levkocitov/l), s trombocitopenijo ( $< 100 \times 10^9$  trombocitov/l) ali s hudo anemijo.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenja z zdravilom Litalir se ne sme uvesti, če je delovanje kostnega mozga zavrto, npr. levkopenija ( $< 2,5 \times 10^9$  levkocitov/l), trombocitopenija ( $< 100 \times 10^9$  trombocitov/l) ali huda anemija.

Zdravilo Litalir lahko zavre delovanje kostnega mozga. Levkopenija je običajno prvi in najpogostejši znak. Trombocitopenija in anemija sta manj pogosti in se redko pojavita brez predhodne levkopenije. Zavora kostnega mozga je pogostejša pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z radioterapijo ali drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Litalir uporabljati previdno. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Litalir se delovanje kostnega mozga hitro obnovi.

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi boleznimi, ki so bili zdravljeni s hidroksisečnino, so poročali o primerih hemolitične anemije. Bolniki, pri katerih se razvije huda anemija, morajo opraviti laboratorijske preiskave za ocenitev hemolize. Če je diagnosticirana hemolitična anemija, je treba prekiniti jemanje hidroksisečnine.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Litalir je treba popraviti hudo anemijo.

Nepravilnosti eritrocitov: na začetku zdravljenja z zdravilom Litalir se pogosto pojavi megaloblastna eritropoeza, ki spontano izzveni. Kljub temu, da ni povezana s pomanjkanjem vitamina B<sub>12</sub> ali folne kisline, morfološke spremembe spominjajo na perniciozno anemijo. Makrocitoza lahko zakrije slučajno sočasno pomanjkanje folne kisline, zato je priporočljivo redno nadziranje vrednosti folne kisline v serumu.

Hidroksisečnina lahko tudi zmanjša očistek železa iz plazme in zmanjša vgrajevanje železa v eritrocite, vendar pa domnevno ne vpliva na življenjsko dobo eritrocitov.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Litalir se pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z radioterapijo, lahko poslabša poobsevalni eritem.

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi boleznimi se je med zdravljenjem s hidroksisečnino pojavila toksičnost za kožne žile, vključno z razjedami in gangreno zaradi vaskulitisa. O tovrstni toksičnosti so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so se predhodno ali sočasno zdravili z interferonom. Ker so pri bolnikih z mieloproliferativnimi boleznimi poročali o možnosti slabega izida razjed zaradi kožnega vaskulitisa, je treba v primeru njihovega pojava zdravljenje s hidroksisečnino prekiniti in po potrebi uvesti zdravljenje z alternativnim citostatikom.

Hidroksisečnina je nedvomno genotoksična in domnevno kancerogena pri vseh živalskih vrstah, kar kaže na kancerogeno tveganje pri človeku. Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s hidroksisečnino zaradi mieloproliferativnih bolezni, kot sta prava policitemija in trombocitemija, so poročali o sekundarni levkemiji. Ni znano, če je ta levkemogeni učinek posledica zdravljenja s hidroksisečnino ali povezan z osnovno boleznijo. Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s hidroksisečnino, so poročali tudi o kožnem raku.

Zdravilo Litalir lahko zavre normalne obrambne mehanizme telesa. V primeru cepljenja z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Litalir se tako lahko okrepi razmnoževanje

vakcinalnega virusa in/ali okrepijo neželeni učinki cepiva. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Litalir, lahko cepljenje z živimi cepivi povzroči hudo okužbo. Protitelesni odziv bolnika na cepivo je lahko manjši. Uporabi živih cepiv se je treba izogniti in po potrebi pridobiti mnenje ustreznega specialista (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s hidroksisečnino, so poročali o kožnem raku. Bolnikom je treba svetovati, naj kožo zaščitijo pred izpostavljenostjo soncu. Poleg tega si morajo bolniki med zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja s hidroksisečnino samopregledovati kožo, med rutinskimi kontrolnimi pregledi pa jih je treba pregledati glede sekundarnih malignomov.

Bolezni dihal: Pri bolnikih, zdravljenih zaradi mieloproliferativne novotvorbe, so poročali o intersticijski pljučni bolezni, vključno s pljučno fibrozo, infiltracijo pljuč, pnevmonitisom in alveolitisom/alergijskim alveolitisom, ki je lahko povezana s smrtnim izidom. Bolnike, pri katerih se pojavi pireksija, kašelj, dispneja ali drugi respiratorni simptomi, je treba skrbno spremljati, preiskati in zdraviti. Kaže, da sta takojšnja prekinitve zdravljenja s hidroksisečnino in uvedba zdravljenja s kortikosteroidi povezana z odpravo pljučnih dogodkov (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Litalir vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Litalir vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na kapsulo.

Bolnike je treba opozoriti, da morajo med zdravljenjem z zdravilom Litalir uživati zadostne količine tekočine. Prav tako jih je treba opozoriti, da naj se posvetujejo z zdravnikom, če pozabijo vzeti odmere.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri predpisovanju zdravila Litalir bolnikom, ki so se pred kratkim zdravili z radioterapijo ali z drugimi citotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri sočasnem zdravljenju s hidroksisečnino in z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali radioterapijo je verjetnost zavore kostnega mozga ali pojava drugih neželenih učinkov večja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Prebavne težave, ki so posledica kombiniranega zdravljenja, kot so navzea, bruhanje in anoreksija, se običajno lahko nadzira z začasno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Litalir.

Bolečino ali neugodje zaradi vnetja sluznic na mestu obsevanja (mukozitis) se običajno nadzira z lokalnimi anestetiki in s peroralnimi analgetiki. Če je reakcija huda, se lahko zdravljenje z zdravilom Litalir začasno prekine. Če je reakcija izjemno huda, se lahko dodatno začasno odloži tudi obsevanje.

Zdravilo Litalir lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, zato bo morda treba prilagoditi odmerek urikozuricnega zdravila.

Študije so pokazale, da hidroksisečnina v postopku analize reagira z encimi (ureaza, urikaza in laktat dehidrogenaza), ki se uporabljajo pri določanju sečnine, sečne kisline in mlečne kisline, zato lahko pri bolnikih, ki se zdravijo s hidroksisečnino, dobimo lažno zvišane rezultate.

Pri *in vitro* študijah so na celicah, ki so jih izpostavili hidroksisečnini, opazili pomembno povečanje citotoksičnega delovanja citarabina. Ni znano, če bi ta interakcija v kliničnih pogojih povzročila sinergistično toksičnost ali če je treba prilagoditi odmerjanje citarabina.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, se je pri zdravljenju s hidroksisečnino in z didanozinom, s stavudinom ali brez njega, pojavil pankreatitis, ki se je včasih končal smrtno. Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili

s hidroksisečnino in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, poročali o pojavu hepatotoksičnosti in odpovedi jeter, ki se je včasih končala smrtno. O smrtnih primerih zaradi jetrnih dogodkov so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo hidroksisečnine, didanozina in stavudina. Tej kombinaciji se je treba izogibati. Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so hidroksisečnino prejemali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili, vključno z didanozinom, s stavudinom ali brez njega, so poročali o pojavu pigmentacije nohtov in periferne nevropatije, ki je bila v nekaterih primerih huda (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, vključenih v študijo ACTG 5025, ki so prejemali hidroksisečnino v kombinaciji z didanozinom, s stavudinom in z indinavirjem, se je število celic CD4 v povprečju zmanjšalo za 100/mm<sup>3</sup>.

Pri sočasni uporabi živih cepiv obstaja tveganje za razvoj sistemske bolezni, ki je posledica cepljenja in se lahko konča s smrtnim izidom. Pri bolnikih z imunosupresijo uporaba živih cepiv ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Na številnih živalskih modelih je bilo dokazano, da je hidroksisečnina močno teratogena. Zdravilo Litalir lahko škoduje plodu, če ga jemlje nosečnica.

Če se zdravilo Litalir uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Litalir zanosi, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Ženskam v rodni dobi med zdravljenjem odsvetujemo nosečnost. Med jemanjem zdravila Litalir morajo ženske v rodni dobi uporabljati zanesljivo in učinkovito metodo kontracepcije (glejte Plodnost).

##### Dojenje

Hidroksisečnina se izloča v materino mleko in lahko pri dojenem otroku povzroči hude neželene učinke. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Litalir, pri čemer je treba upoštevati prednosti zdravljenja za mater oziroma dojenja za otroka.

##### Plodnost

Pri moških so poročali o pojavu azoospermije ali oligospermije, ki sta bili včasih reverzibilni. Moške bolnike je treba pred začetkom zdravljenja seznaniti z možnostjo odvzema in hrambe sperme.

Hidroksisečnina je lahko mutagena. To možnost je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Litalir moškim ali ženskam, ki načrtujejo potomstvo. Moškim, ki se zdravijo, se priporoča uporaba zanesljivih kontracepcijskih metod med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zdravljenju. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati glede uporabe učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu zdravila Litalir na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Litalir lahko povzroči zaspanost in druge nevrološke učinke (glejte poglavje 4.8), ki lahko zmanjšajo zbranost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V nadaljevanju so neželeni učinki razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Redki	gangrena
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	
Pogosti	kožni rak
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Zelo pogosti	zavora kostnega mozga, zmanjšanje števila limfocitov CD4, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Neznana pogostnost	hemolitična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Zelo redki	sistemi in kožni eritematozni lupus
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo pogosti	anoreksija
Redki	syndrom tumorske lize
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Pogosti	halucinacije, dezorientiranost
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti	konvulzije, omotica, periferna nevropatija, zaspanost, glavobol
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti	pljučna fibroza, pljučni infiltrati, dispneja
Neznana pogostnost	intersticijska pljučna bolezen
<b>Bolezni prebavil</b>	
Zelo pogosti	pankreatitis <sup>1</sup> , navzea, bruhanje, driska, stomatitis, obstipacija, mukozitis, občutek neugodja v želodcu, dispepsija
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Pogosti	hepatotoksičnost <sup>1</sup> , zvišanje vrednosti jetrnih encimov, holestaza, hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Zelo pogosti	kožni vaskulitis, dermatomiozitis, alopecija, makulopapulozni izpuščaji, papulozni izpuščaji, luščenje kože, atrofija kože, kožne razjede, eritem, hiperpigmentacija kože, okvare nohtov
Neznana pogostnost	pigmentacija nohtov
<b>Bolezni sečil</b>	
Zelo pogosti	disurija, zvišanje vrednosti kreatinina, sečnine in sečne kisline v krvi
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Zelo pogosti	azoospermija, oligospermija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, astenija, mrzlica, splošno slabo počutje

Opis posameznih neželenih učinkov:

<sup>1</sup> Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so hidroksisečnino prejeli v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili, še posebej z didanozinom in s stavudinom, so poročali o pankreatitisu, ki se je včasih končal smrtno in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.5).

*Preobčutljivost (zvišana telesna temperatura po zdravljenju)*

V posameznih primerih so poročali o zvišani telesni temperaturi (> 39 °C), ki je zahtevala sprejem na zdravljenje v bolnišnico, spremljale pa so jo izražene težave s prebavili, pljuči, mišično-skeletnim sistemom, jetri in žolčnimi izvodi, kožo ali srčno-žilnim sistemom. Tipično je do zvišanja telesne temperature prišlo v 6 tednih po uvedbi zdravljenja, po ukinitvi zdravljenja s hidroksisečnino pa se je

stanje nemudoma izboljšalo. Pri ponovni uvedbi zdravljenja se je zvišanje telesne temperature ponovilo v 24 urah.

#### Kombinirano zdravljenje z zdravilom Litalir in radioterapijo

Pri zdravljenju z zdravilom Litalir v kombinaciji z radioterapijo so bili neželeni učinki podobni kot pri zdravljenju z zdravilom Litalir samim. V glavnem so poročali o depresiji kostnega mozga (levkopenija in anemija) in draženju želodca. Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Litalir in radioterapijo se po določenem času skoraj pri vseh bolnikih pojavi levkopenija. Trombocitopenija ( $< 100 \times 10^9$  trombocitov/l) je bila redka in se je običajno pojavila ob znatni levkopeniji. Zdravilo Litalir lahko okrepi nekatere neželene učinke, ki so posledica radioterapije same, npr. želodčne težave in mukozitis.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih, ki so prejeli hidroksisečnino v odmerku, ki je bil nekajkrat večji od priporočenega, so poročali o akutni toksičnosti za kožo in sluznice. Opisujejo občutljivost, škrlatni eritem, edem dlani in podplato, ki mu je sledilo luščenje kože na rokah in nogah, močno generalizirano hiperpigmentacijo kože in stomatitis.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki),  
oznaka ATC: L01XX05

#### Mehanizem delovanja

##### *Novotvorbe*

Natančen mehanizem delovanja hidroksisečnine proti novotvorbam ni znan. Različne študije na tkivnih kulturah in podganah ter pri ljudeh podpirajo hipotezo, da hidroksisečnina z zaviranjem ribonukleotidne reduktaze povzroči takojšno zavoro sinteze DNA, ne vpliva pa na sintezo ribonukleinske kisline ali proteinov.

##### *Povečanje učinka radioterapije*

Domnevno obstajajo trije mehanizmi, s katerimi hidroksisečnina poveča učinek radioterapije pri ploščatoceličnem (epidermoidnem) karcinomu glave in vratu. *In vitro* študije na celicah kitajskega hrčka kažejo, da hidroksisečnina povzroča propad celic v fazi S, ki so sicer radiorezistentne, ostale celice pa zadržuje v fazi G1 ali fazi pred sintezo DNA, v kateri so celice najdovzетnejše za učinke radioterapije. Tretji mehanizem delovanja izhaja iz *in vitro* študij na HeLa celicah: hidroksisečnina z zavoro sinteze DNA ovira normalni obnovitveni proces celic, ki jih je obsevanje poškodovalo, ne pa ubilo. S tem skrajšuje njihov čas preživetja. Na sintezo RNA in sintezo beljakovin hidroksisečnina ne vpliva.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Hidroksisečnina se po zaužitju hitro absorbira. Najvišja plazemska raven je dosežena v 1 do 4 urah po peroralnem odmerku. Pri povečevanju odmerkov so opažene nesorazmerno povečane povprečne najvišje plazemske koncentracije ter površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC). Podatkov o vplivu hrane na absorpcijo hidroksisečnine ni.

### Porazdelitev

Hidroksisečnina se porazdeli hitro in obsežno po telesu z navideznim volumnom porazdelitve, ki je približno enak skupni količini vode v telesu. Razmerja med plazmo in ascitesno tekočino so v obsegu od 2:1 do 7,5:1. Hidroksisečnina se koncentrira v levkocitih in eritrocitih. Hidroksisečnina prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

### Biotransformacija

Do 50 % peroralnega odmerka se v telesu presnovi po presnovnih poteh, ki niso popolnoma razjasnjene. Ena pot je verjetno nasitljiva presnova v jetrih. Druga manj pomembna pot je lahko razgradnja v acetohidroksamsko kislino s pomočjo ureaze, ki se nahaja v intestinalnih bakterijah.

### Izločanje

Izločanje hidroksisečnine pri ljudeh je verjetno linearen ledvični proces prvega reda. Pri bolnikih s karcinomom se je preko ledvic izločilo od 30-55 % prejetega odmerka.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Ker se hidroksisečnina izloča skozi ledvica, je pri tej skupini bolnikov treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Pri odraslih bolnikih s srpastocelično anemijo so izvedli odprto, nerandomizirano, multicentrično študijo z enim odmerkom, da bi ovrednotili vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko hidroksisečnine. V študiji so bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek (CrCl) > 80 ml/min) ali blago (CrCl 50-80 ml/min) ali hudo (CrCl < 30 ml/min) okvaro ledvic prejeli hidroksisečnino v obliki enkratnega peroralnega odmerka 15 mg/kg, ki so ga dosegli s kombinacijo 200 mg, 300 mg ali 400 mg kapsul. Bolniki s končno ledvično odpovedjo (KLO) so prejeli dva odmerka po 15 mg/kg v razmaku 7 dni, prvi odmerek po 4-urni hemodializi, drugega pa pred hemodializo. V tej študiji je bila povprečna izpostavljenost (AUC) pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 60 ml/min (ali s KLO) približno za 64 % višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Rezultati kažejo, da je pri bolnikih z okvaro ledvic začetni odmerek hidroksisečnine treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah akutne toksičnosti je bila vrednost LD<sub>50</sub> peroralno dane hidroksisečnine za miši 7.330 mg/kg, za podgane pa 5.780 mg/kg. Najpogostejše patološke spremembe pri študijah subakutne in kronične toksičnosti pri podganah so bile od odmerka odvisna blaga do zmerna hipoplazija kostnega mozga, pljučna kongestija in lisavost pljuč. Pri največjem odmerku (1.260 mg/kg/dan 37 dni in nato 2.520 mg/kg/dan 40 dni) so zasledili atrofijo testisov in odsotnost spermatogeneze. Pri številnih živalih so ugotovili poškodbo jetrnih celic z maščobno metamorfozo. Pri psih je bila vedno prisotna zmerna do izrazita zavora kostnega mozga, razen pri dajanju manjših odmerkov.

Pri večjih odmerkih (140 do 420 mg ali 140 do 1.260 mg/kg/teden, vsak teden 3 ali 7 dni, 12 tednov) so opisali zastoj rasti, rahlo zvišanje vrednosti krvnega sladkorja in hemosiderozo jeter ali vranice ter reverzibilni zastoj spermatogeneze. Pri opicah so opisali zavoro kostnega mozga, atrofijo limfatičnega tkiva vranice in degenerativne spremembe epitelija tankega in debelega črevesa. Pri velikih, pogosto smrtnih odmerkih (400 do 800 mg/kg/dan, 7 do 15 dni), so opisali krvavitve in kongestijo pljuč, možganov in sečil. Pri nekaterih vrstah laboratorijskih živali so pri odmerkih, ki so bili večji od



odmerkov pri klinični uporabi, poročali o spremembi frekvence srčnega utripa in krvnega tlaka, ortostatski hipotenziji, spremembah elektrokardiograma ter blagi hemolizi in/ali methemoglobinemiji.

#### Karcinogenost, mutagenost in vpliv na plodnost

Hidroksisečnina je nedvomno genotoksična in je domnevno kancerogena pri večih vrstah, kar kaže na tveganje kancerogenosti pri človeku.

Dolgotrajne študije, ki bi ovrednotile karcinogeni potencial, niso bile izvedene. Zdravila, ki vplivajo na sintezo DNA, kot je Litalir, so potencialno mutagena. To možnost je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Litalir moškim ali ženskam, ki načrtujejo potomstvo.

Pri velikih odmerkih zdravila Litalir se je pri podganah pojavila aspermatogeneza, pri psih pa reverzibilni zastoj spermatogeneze.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule:

brezvodna citronska kislina (E330)

brezvodni natrijev hidrogenfosfat

magnezijev stearat

laktoza monohidrat

#### Ovojnica kapsule:

*Neprozorna zelena kapica*

rumeni železov oksid (E172)

indigotin (E132)

titanov dioksid (E171)

želatina

*Neprozorno rožnato telo*

eritrozin (E127)

titanov dioksid (E171)

želatina

črno črnilo (šelak glazura ~ 45 % (20 % zaestrena) v etanolu, črni železov oksid (E172), propilenglikol in 28 % amonijev hidroksid)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Zdravila ne izpostavljajte višjim temperaturam. Stekleničko shranjujte tesno zaprto.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Litalir trde kapsule so na voljo v 175-ml stekleničkah iz jantarnega stekla z dodanim kosmom vate in zlato obarvano aluminjsko navojno zaporko s penastim polietilenskim tesnilom, ki je obloženo s PVDC-jem (saranski film).

Škatla s stekleničko s 100 kapsulami.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Bolnike, ki zdravilo jemljejo tako, da vsebino kapsule stresejo v vodo (glejte poglavje 4.2) je treba poučiti, da je to nevarno zdravilo, s katerim je treba ravnati previdno. Bolnike je treba opozoriti, da prašek ne sme priti v stik s kožo ali sluznicami in da morajo pri odpiranju kapsule paziti, da praška ne vdihnejo. Osebe, ki zdravila Litalir ne jemljejo, z njim ne smejo priti v stik.

### **Smernice za pravilno ravnanje in odstranjevanje citotoksičnih zdravil**

Da bi se tveganje za izpostavljenost kože kar najbolj zmanjšalo, pri vsakem rokovanju s stekleničkami ali kapsulami zdravila Litalir uporabljajte nepropustne rokavice za enkratno uporabo. Rokavice uporabljajte pri rokovanju med klinično uporabo, v lekarnah, skladiščih in pri domači uporabi, in sicer tako pri odpiranju, pregledovanju in prenašanju, kot pri sami pripravi in dajanju odmerka. Pred in po rokovanju s stekleničkami ali kapsulami zdravila Litalir si umijte roke. Če se prašek raztrosi, ga nemudoma obrišite z vlažno brisačo in jo nato zavržite zaprto, npr. v plastično vrečko. Enako zavržite tudi ovojnico prazne kapsule.

Zdravilo Litalir shranjujte nedosegljivo otrokom in živalim.

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi zdravili in odstranjevanje citotoksičnih zdravil.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/00929/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. maj 1994  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. april 2007

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9.6.2023