

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	9660254 21.12.2009
Одобрено:	40/06.0709
	П-6554/21.12.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hydrea ® 500 mg capsules, hard

Хидреа 500 mg капсули, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Хидроксикарбамид (hydroxycarbamide) 500 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Хидреа е под формата на твърди капсули, съдържащи 500 mg хидроксикарбамид. Капсула с непрозрачно розово тяло и зелено капаче, напечатано с черно „BMS 303”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания.

Хидреа е показана за лечение на резистентна хронична миелоцитна левкемия и меланома.

Едновременното прилагане на Хидреа с лъчетерапия е показано за лечение на първични сквамозноклетъчни (епидермоидни) карциноми на главата и шията (без устните) и карцином на шийката на матката.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Всички дозировки на Хидреа трябва да са на базата на актуалното или идеално тегло на пациента, което е по-малко.

Едновременното приложение на хидроксиуреята с други миелосупресивни лекарства изисква корекция на дозата.

Забележка: Ако болният предпочита или не може да преглътне капсулата, съдържанието и може да се изпразни в чаша с вода и да се изпие веднага. Някои инертни материали, използвани като вехикулум в капсулата могат да не се разтворят и да плуват на повърхността.

СОЛИДНИ ТУМОРИ

Интермитентна терапия

80 mg/kg приложени перорално като *еднократна* доза на всеки *трети ден*.



Продължителна терапия

20 до 30 mg/kg като *еднократна дневна доза*, приложена перорално.

Интермитентната терапия има предимството на по-малка токсичност (напр. костно мозъчна супресия).

Едновременна терапия с облъчване

(Карцином на главата, шията и шийката на матката)

80 mg/kg като *еднократна дневна доза*, приложена на всеки *трети* ден.

Приложението на Хидреа трябва да започне най-малко седем дни преди началото на облъчването, да продължи по време на облъчването и след това за неопределен период, като пациента се следи стриктно за появата на необичайна или тежка токсичност.

РЕЗИСТЕНТНА ХРОНИЧНА МИЕЛОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

Продължителна терапия

20 до 30 mg/kg приложени перорално като *еднократна дневна доза*.

За определяне ефективността на Хидреа е необходим период от 6 седмици. Когато има приемлив клиничен отговор, лечението трябва да продължи. Терапията трябва да се прекъсне ако броят на левкоцитите падне под $2500/\text{mm}^3$ или на тромбоцитите под $100\,000/\text{mm}^3$. В тези случаи броят на левкоцитите и тромбоцитите се проверява отново след три дни и терапията се подновява, ако броят се е върнал до нормалните стойности. Хематопоетичното възстановяване обикновено е бързо. Ако такова възстановяване не настъпи бързо по време на комбинирано приложение на лъчетерапия и Хидреа, облъчването може също да се прекрати. Анемията, дори и тежка се овладява без прекъсване на лечението с Хидреа.

При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се има пред вид редуциране на дозата на Хидреа, тъй като бъбречната екскреция е път за елиминиране. Препоръчва се внимателно проследяване на хематологичните параметри.

Няма данни в подкрепа на специфични указания за дозиране при пациенти с увредена чернодробни функции. Препоръчва се внимателно проследяване на хематологичните параметри.

При пациенти в напреднала възраст може да е необходимо прилагане на ниско-дозов режим (виж т. 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба).

Едновременната употреба на Хидреа с други миелосупресивни агенти може да наложи корекция на дозата. Хидреа трябва да се прилага внимателно при пациенти, които скоро са били на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия с други цитотоксични средства (виж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, т.4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).



Нежелани реакции).

Болката или дискомфорта от възпаление на лигавиците на мястото на облъчването (mucositis) обикновено се овладяват с локални анестетици и орално приложение на аналгетици. Ако реакцията е тежка, лечението с Хидреа може временно да се прекъсне; ако е изключително тежка, в допълнение радиационната доза може временно да се отложи.

Тежки гастроинтестинални нарушения като гадене, повръщане и анорексия, в резултат на комбинираната терапия, обикновено се контролират чрез временно прекъсване на приложението на Хидреа.

Ако пациентите не могат или не предпочитат да преглъщат капсулите цели, съдържанието им може да се изсипе в чаша вода и да се изпие незабавно. (Виж раздел 6.6 Препоръки при употреба). Възможно е някои инертни частици от състава на капсулата да не се разтворят и да изплуват на повърхността.

4.3 Противопоказания

Хидреа е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към хидроксиурея или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечение с Хидреа не трябва да се започва ако има костно мозъчна супресия - левкопения ($<2500 \text{ WBC}/\text{mm}^3$), тромбоцитопения ($<100 \text{ 000}/\text{mm}^3$) или тежка анемия. Хидреа може да доведе до костно мозъчна супресия; левкопенията е обикновено, първата и най-честа нейна проява. Тромбоцитопения и анемия се появяват по-рядко и рядко се наблюдават без предхождаща левкопения. Костно мозъчна супресия се наблюдава по-често при болни, които преди това са били на лъчетерапия или цитотоксична терапия, като в тези случаи Хидреа трябва да се прилага с внимание. *Възстановяването след миелосупресия е бързо след прекратяване на лечението с Хидреа.*

В случай на тежка анемия тя трябва да се коригира преди започване на лечение с Хидреа.

Еритроцитни аномалии: мегалобластна еритропоеза, която е самоограничаваща се, се наблюдава рано в хода на терапията Хидреа. Морфологичните промени са подобни на пернициозна анемия, но не са свързани с витамин В₁₂, или дефицит на фолиева киселина. Макроцитозата може да маскира случайното развитие на дефицит на фолиева киселина; профилактичното прилагане на фолиева киселина в този случай е оправдано. Хидреа може също така да удължи плазмения клирънс на желязото и да редуцира степента на използването му от еритроцитите, но не уврежда продължителността на преживяемост на еритроцитите.



Пациенти, които са били облъчвани в миналото могат да имат изостряне на еритемата след облъчване.

При HIV-инфектирани пациенти провеждащи лечение с хидроксиурея и диданозин с или без ставудин е наблюдавано развитието на фатален или не-фатален панкреатит. При пост-маркетинговото наблюдение се съобщава за хепатотоксичност и чернодробна недостатъчност с летален изход при HIV-инфектирани пациенти провеждащи лечение с хидроксиурея и други антиретровирусни средства. За фатални чернодробни нежелани събития се съобщава най-често при пациенти лекувани с комбинацията хидроксиурея, диданозин и ставудин. Има съобщения за периферна невропатия, в някои случаи тежка, при HIV-инфектирани пациенти провеждащи лечение с хидроксиурея и други антиретровирусни средства, включително диданозин с или без ставудин (виж т. 4.8 Нежелани реакции).

Кожно-съдова токсичност, включително улцерации и гангрена са наблюдавани при пациенти с миелопролиферативни заболявания по време на лечение с хидроксиурея. За такива прояви на съдова токсичност се съобщава най-често при пациенти с предшестващо или настоящо лечение с интерферон. Поради потенциално тежкият изход за кожните язви при пациенти с миелопролиферативни заболявания, приложението на хидроксиурея трябва да се преустанови при тяхната поява и да се приложат алтернативни циторедуктивни агенти според индикациите.

Хидреа трябва да се прилага с внимание при болни с бъбречна дисфункция.

Възрастните пациенти могат да бъдат по-чувствителни към лечението с Хидреа, което да изисква прилагането и в по-ниски дози.

Пациентите трябва да се съветват да поемат достатъчно течности. При пропуск на някоя от дозите трябва да се консултират с лекар.

Безопасността и ефикасността на продукта при деца не са установени.

Лекарствата, имащи ефект върху ДНК, като Хидреа могат да имат мутагенен потенциал, което трябва да се има предвид преди приемането им от пациенти, възнамеряващи да създават потомство.

Хидроксиурея има доказан генотоксичен и предполагаем канцерогенен потенциал при живоотни, което не изключва и канцерогенен риск при хора. При пациенти на продължително лечение с хидроксиурея за миелопролиферативни заболявания като полицитемия вера и тромбоцитопения, се съобщава за случаи на вторична левкемия. Не е известно дали този ефект се дължи на лечението с хидроксиурея или на основното заболяване. Съобщава се и за случаи на кожен рак при пациенти на продължително лечение с хидроксиурея.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното прилагане на Хидреа с други миелосупресивни средства или лъчетерапия може да засили костно мозъчната супресия или други нежелани реакции. (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Тъй като Хидреа може да повиши нивото на пикочна киселина, дозировката на урикозуричните лекарства трябва да се коригира ако е необходимо.

In vitro изследвания са показали значително увеличение на активността на цитарабин в третирани с Хидреа клетки. Дали това взаимодействие води до синергична токсичност в клинични условия или се нуждае от модифициране на дозите на цитарабин не е установено.

Панкреатити с фатални или нефатални последици са наблюдавани при HIV-инфектирани пациенти, по време на лечение с хидроксиурея и диданозин, с или без ставудин. Хепатотоксичност и чернодробно увреждане, водещи до смърт са докладвани по време на постмаркетингово проучване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с хидроксиурея и други антиретровирусни средства. Периферна невропатия, в някои случаи тежка е съобщена при HIV-инфектирани пациенти, приемащи хидроксиурея в комбинация с антиретровирусни средства, включително диданозин с или без ставудин (Виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

4.6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност: Хидреа може да причини увреждания на фетуса, ако се приложи на бременни жени и е известна като тератогенен агент при голям брой животински модели. Няма съответни и добре контролирани изследвания при бременни жени. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако жената забременее по време на лечение с него, тя трябва да бъде уведомена за потенциалното вредно въздействие върху плода. Жени в детородна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

Хидреа преминава в човешкото мляко. Поради възможността за сериозни нежелани реакции върху кърмачето, причинени от Хидреа, трябва да се прецени дали да се прекъсне кърменето или приемането на лекарството, в зависимост от важността на лекарството за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефекта на Хидреа върху способността за шофиране и работа с машини не е проучван. Тъй като Хидреа може да причини сънливост и други неврологични ефекти (виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции, неврологични), активното вниманието може да бъде



нарушено.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Хематологични

Костно мозъчна супресия (левкопения, анемия, тромбоцитопения).
(виж т.4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Гастроинтестинални

Стоматити, анорексия, гадене, повръщане, диария и запек.

Дерматологични

Макулопапуларен обрив, еритема на лицето, периферна еритема, кожни улцерации и дерматомиозит-подобни кожни промени. Хиперпигментация, еритема, атрофия на кожата и ноктите, десквамация, виолетови папули, и алоpecia се наблюдават при някои болни след години на продължителна ежедневна поддържаща терапия с Хидреа. Алоpecia се наблюдава рядко. Рядко се съобщава за рак на кожата. *Кожно-съдова токсичност, включително улцерации и гангрена са наблюдавани при пациенти с миелопролиферативни заболявания по време на лечение с хидроксиурея. За такива прояви на съдова токсичност се съобщава най-често при пациенти с предшестващо или настоящо лечение с интерферон (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).*

Неврологични

Сънливост; редки случаи на главоболие, замаяност, дезориентация, халюцинации и конвулсии.

Бъбречни

Увеличаване на серумната пикочна киселина, азотните тела и нивата на креатинина; дизурия се наблюдава рядко.

Други

Температура, треска, неразположение, умора, повишаване на чернодробните ензими; отделни случаи на остри белодробни реакции, (дифузни белодробни инфилтрати/фиброза и диспнея).

Панкреатити с фатални или нефатални последици, хепатотоксичност и тежка периферна невропатия са наблюдавани при HIV- инфектирани пациенти, приемащи хидроксиурея в комбинация с антиретровирусни агенти, особено диданозин плюс ставудин. Пациенти, лекувани с хидроксиурея в комбинация с диданозин, ставудин и индинавир в проучването ACTG 5025 са показали средно намаление на CD4 приблизително 100/mm³ (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Комбиниране на терапия с Хидреа и облъчване



Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при комбиниране на Hydrea и лъчелечение са подобни на тези при самостоятелното приложение на Hydrea, главно костно мозъчно супресия (левкемия и анемия) и стомашно дразнене. Почти всички болни, които получават съответен курс на комбинирана терапия с Hydrea и облъчване развиват левкопения. Намаление на броя на тромбоцитите ($< 100\ 000\ \text{mm}^3$) се наблюдава рядко и обикновено при наличие на значителна левкопения. Хидреа може да потенцира някои нежелани лекарствени реакции, наблюдавани обикновено при самостоятелното приложение на лъчетерапия, като стомашен дистрес и мукозити.

4.9. Предозиране

Остра токсична реакция на кожата и лигавиците е била съобщена при болни, получавали Хидреа в дози няколкократно превишаващи обичайно препоръчаните. Болезненост, виолетова еритема, оток на дланите и стъпалата последвано от десквамация на ръцете и краката, интензивна генерализирана хиперпигментация на кожата и тежък остър стоматит са били наблюдавани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Точният механизъм на действие, чрез който хидроксиурейата осъществява своя цитотоксичен ефект не е известен. Множество проучвания върху клетъчни култури, плъхове и хора поддържат хипотезата, че Хидреа причинява незабавно потискане на ДНК синтезата, действаща като рибонуклеотиден редукастен инхибитор без да се намесва в синтезата на рибонуклеинова киселина или протеини.

Потенциране на лъчетерапията

Допускани са три механизми на действие за увеличаване на терапевтичния ефект на облъчването при едновременното прилагане на Хидреа при плоско клетъчни (епидермоидни) карциноми на главата и шията. *In vitro* изследвания, използващи Китайски хамстерни клетки показват, че Хидреа (1) е летална за нормални радиорезистентни в S-стадий клетки и (2) поддържа други клетки в клетъчния цикъл в G1 или пре-ДНК синтезния етап, когато те са най-чувствителни към ефектите на облъчване. Третият механизъм на действие теоретично е на базата на *in vitro* изследвания на HeLa клетки: вероятно Хидреа, чрез инхибиране на ДНК синтезата забавя нормалния възстановителен процес на увредените, но не убити по време на облъчване клетки, като по този начин намалява тяхната преживяемост; РНК и протеинния синтез не се увреждат.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение при хора, Хидреа се резорбира напълно от гастроинтестиналния тракт. Лекарството достига пикови серумни концентрации до 2 часа; за 24 часа концентрациите в серума са недоловими. Около 80% от оралната или



интравенозна доза приета в количество от 7 до 30 mg/kg може да се възстанови в урината за 12 часа. Хидреа преминава кръвно-мозъчната бариера.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При изследване на острата токсичност оралната LD₅₀ на Хидреа е 7330 mg/kg при мишки и 5780 mg/kg при плъхоове. При изследване на подостра и хронична токсичност у плъхове, най-съществените паталогични находки са дозо-зависимите леки до умерени костно-мозъчни хипоплазии, както и белодробен застой и петнист бял дроб. При най-високата доза (1260 mg/kg/дневно за 37 дни и след това 2520 mg/kg/дневно за 40 дни) е наблюдавана тестикуларна атрофия с отсъствие на сперматогенеза; при някои животни е наблюдавано увреждане на чернодробните клетки с мастна метаморфоза. При кучета лека до значителна костно-мозъчна супресия е била най-съществената находка, като при ниските дозови нива не са наблюдавани промени.

Допълнително при по-високи дозови нива (140 до 420 mg или 140 до 1260 mg/kg/седмица, давани 3 или 7 дни седмично за 12 седмици), забавяне на растежа, леко увеличение на стойностите на кръвната захар и хемосидероза на черния дроб или слезката са били наблюдавани, както и обратимо задържане на сперматогенезата. При маймуни са били открити костно-мозъчна супресия, лимфоидна атрофия на слезката и дегенеративни промени в епителиума на тънкото и дебелото черво. При високите, често летални дози (400 до 800 mg/kg/дневно за 7 до 15 дни), хеморагия и застой са наблюдавани в белия дроб, мозъка и уринарния тракт. Промени в сърдечната честота, кръвното налягане, ортостатична хипотония, промени в ЕКГ и лека хемолиза и/или метхемоглобинемия са наблюдавани при някои лабораторни животни, при дози значително надвишаващи тези, използвани в клиничната практика.

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Не са провеждани продължителни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал. Лекарства, въздействащи върху синтеза на ДНК, като Нудреа са потенциално мутагенни и това трябва да се има предвид преди приложението на продукта при болни от двата пола, възнамеряващи да създават поколение. При плъхове Хидреа, приложена във високи дози предизвиква асперматогенеза. При кучета е наблюдавана обратима сперматогенна супресия при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсула:

Безводна лимонена киселина

Безводен натриев фосфат, дибазичен

Магнезиев стеарат

Лактоза



Обвивка на капсулата:

Непрозрачно зелено капаче: железен оксид, жълт (E172), FD & C син 2 (индиготин, E132), титанов диоксид (E171), желатин.

Непрозрачно розово тяло: FD & C червен 3 (еритрозин, E127), титанов диоксид (E171), желатин.

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C; да се избягва прегряване. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Препаратът е опакован в кехлибарена стъклена бутилка от 175 мл със златисто оцветена алуминиева запушалка на винт и полиетиленова/PVDC опаковка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентите, които приемат лекарството като разтварят съдържанието на капсулата във вода (виж т. 4.2 Дозировка и начин на употреба) трябва да бъдат инструктирани, че това е силно лекарство, с което се борави внимателно. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не допускат контакт на праха с кожата или лигавиците, включително да избягват инхалирането на прах при отваряне на капсулата. Хора, които не се лекуват с Хидреа не трябва да се излагат на продукта. За да се намали риска от експозиция се препоръчва носенето на ръкавици за еднократна употреба при боравене с капсулите или бутилките, съдържащи Хидреа. Всеки, който работи с Хидреа, трябва да измива ръцете си преди и след контакт с бутилките или капсулите. При разпиляване на праха, той трябва веднага да се събере с влажна кърпа за еднократна употреба и да се изхвърли в затворен контейнер като пластмасов плик, както и празните капсули. Хидреа трябва да се съхранява на място недостъпно за деца и домашни животни.

За да се намали риска от експозиция на кожата винаги трябва да се използват непропускливи ръкавици при боравене с бутилките Хидреа в клинични или домашни условия, аптеки и складове, включително при разопаковане или инспекция, транспортиране и приготвяне и прилагане на отделната доза.

Трябва да се спазват процедурите за правилно боравене и изхвърляне (унищожаване) на противотуморните средства.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Kft;
Lövöház u. 39. 3.em.;
1024 Budapest, Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Юли 2008

