

ИСПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9600257
Разрешение №	67418
ВС/МА/МР -	31-12-2024

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хидреа 500 mg капсули, твърди  
Hydrea 500 mg capsules, hard

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Хидроксикарбамид (hydroxycarbamide) 500 mg  
Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 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 „СНР 500”.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Хидреа е показана за лечение на хронична миелоцитна левкемия (фаза на предварителна терапия и палиативни грижи).  
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.

Хидреа е предназначена за лечение на пациенти с полицитемия вера или есенциална тромбоцитемия с висок риск от тромбоемболични усложнения.

#### 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 хидроксикарбамид с други миелосупресивни лекарства изисква корекция на дозата.

**Забележка:** Ако болният предпочита или не може да преглътне капсулата, съдържанието ѝ 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, приложени перорално като еднократна дневна доза, 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 пациентът 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 неограничено. 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.

## **ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ**

Дневната доза е 15 mg/kg, приложени еднократно перорално. Дозата трябва да се коригира, за да бъде поддържан броят на тромбоцитите под  $600 \times 10^9/\text{l}$ , без да се понижава броят на белите кръвни клетки под  $4 \times 10^9/\text{l}$ .

Приемът на Хидреа трябва да продължи, освен ако броят на тромбоцитите и/или броят на белите кръвни клетки не могат да бъдат контролирани адекватно или има доказателство за резистентност или непоносимост.

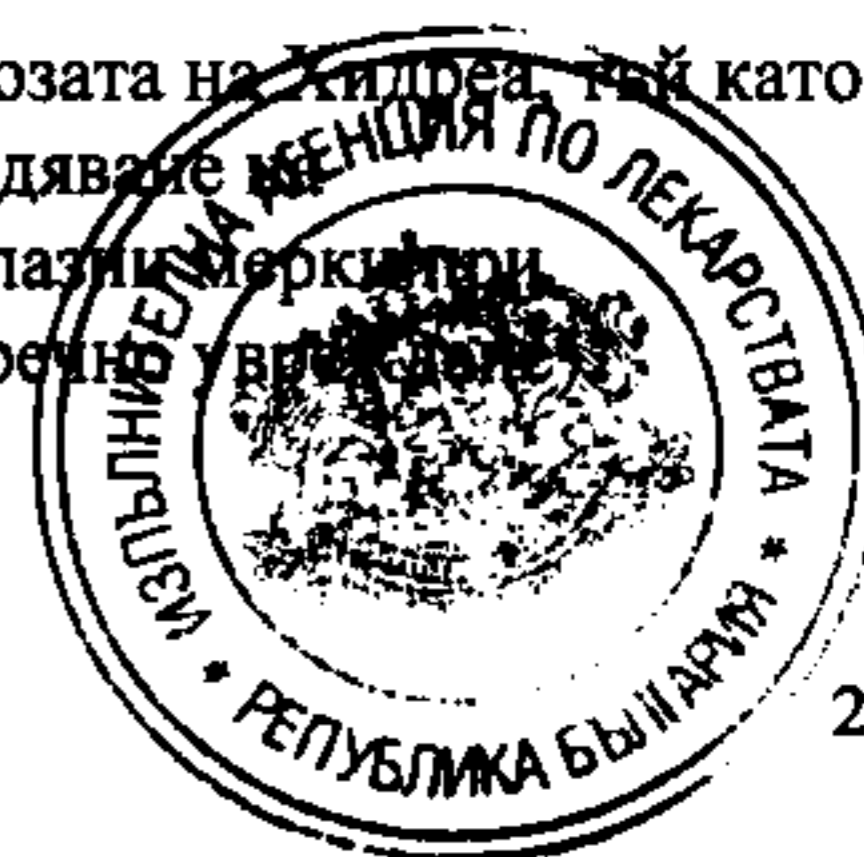
## **ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА**

Дневната доза е 15-20 mg/kg приложени еднократно перорално. Дозата трябва да се коригира, за да бъдат поддържани стойностите на хематокрита под 45% и на тромбоцитите под  $400 \times 10^9/\text{l}$ .

За повечето пациенти, това може да се постигне с прием на Хидреа при средна дневна доза от 500 до 1000 mg. Приемът на Хидреа трябва да се продължи, освен ако хематокритните стойности и броят на тромбоцитите не могат да бъдат контролирани адекватно или има доказателство за резистентност или непоносимост.

### **Бъбречно увреждане**

При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се има предвид редуциране на дозата на Хидреа, тъй като бъбречната екскреция е път за елиминиране. Препоръчва се внимателно проследяване на хематологичните параметри (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 5.2. Фармакокинетични свойства, Специални популации, Бъбречно увреждане).



### Чернодробно увреждане

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

### Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст може да е необходимо прилагане на ниско-дозов режим (вж. точка. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки 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 (вж. точка. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба; точка 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие; точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Болката или дискомфорта от възпаление на мукозните мембрани на мястото на облъчването (mucositis) обикновено се овладяват с локални анестетици и перорално 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 предпочитат да не преглъщат капсулите цели, съдържанието им може да се изсипе в чаша вода и да се изпие незабавно. (вж. точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа). 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 хидроксикарбамид 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 ( $<2500 \text{ WBC/mm}^3$ ), тромбоцитопения ( $<100\,000/\text{mm}^3$ ) 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.

Има съобщения за случаи на хемолитична анемия при пациенти с миелопролиферативни заболявания, лекувани с хидроксикарбамид. На пациентите, които развият тежка анемия, трябва да се направят лабораторни изследвания за установяване наличието на хемолиза. Ако бъде поставена диагноза хемолитична анемия, употребата на хидроксикарбамид трябва да се преустанови.



Еритроцитни аномалии: мегалобластна еритропоеза, която е самоограничаваща се, се наблюдава рано в хода на терапията с Хидреа. Морфологичните промени са подобни на пернициозна анемия, но не са свързани с витамин В<sub>12</sub> или дефицит на фолиева киселина. Макроцитозата може да маскира случайното развитие на дефицит на фолиева киселина. Препоръчително е редовното определяне на серумната фолиева киселина. 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, когато се прилага Хидреа.

При HIV-инфектирани пациенти, провеждащи лечение с хидроксикарбамид 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 хидроксикарбамид и други антиретровирусни средства. За фатални чернодробни нежелани събития се съобщава най-често при пациенти лекувани с комбинацията хидроксикарбамид, диданозин и ставудин. Тази комбинация трябва да се избягва. Има съобщения за периферна невропатия, в някои случаи тежка, при HIV-инфектирани пациенти провеждащи лечение с хидроксикарбамид и други антиретровирусни средства, включително диданозин със или без ставудин (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Кожно-съдова токсичност, включително васкулитни улцерации и гангрена са наблюдавани при пациенти с миелопролиферативни заболявания по време на лечение с хидроксикарбамид. За такива прояви на съдова токсичност се съобщава най-често при пациенти с предшестващо или настоящо лечение с интерферон. Поради потенциално тежкия изход за кожните язви при пациенти с миелопролиферативни заболявания, приложението на хидроксикарбамид 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 (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение, Бъбречна недостатъчност и точка 5. Фармакологични свойства, 5.2. Фармакокинетични свойства).

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

#### Респираторни нарушения

Съобщава се за интерстициална белодробна болест, в това число пулмонална фиброза, белодробна инфилтрация, пневмонит и алвеолит/алергичен алвеолит при пациенти, лекувани за миелопролиферативна неоплазма, които може да са свързани с летален изход. Пациентите, развиващи пирексия, кашлица, диспнея или други респираторни симптоми, трябва да се проследяват внимателно, изследват и лекуват. Своевременното прекратяване на приема на хидроксикарбамид и лечение с кортикостероиди изглежда се свързва с отшумяване на пулмоналните събития (вж. точка 4.8).

#### Ваксинации

Едновременната употреба на Хидреа с жива вирусна ваксина може да потенцира репликацията на ваксиналния вирус и/или може да увеличи страничните му реакции, тъй като естествените защитни механизми могат да бъдат потиснати от Хидреа. Ваксинирането с жива ваксина на пациент, приемащ Хидреа може да доведе до тежка инфекция. Антитяло-отговорът на пациента към ваксините може да бъде намален. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва и да се потърси индивидуален съвет от специалист (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на



взаимодействие).

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

Безопасността и ефективността 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.

Хидроксикарбамид има доказан генотоксичен и предполагаем канцерогенен потенциал при животни, което не изключва и канцерогенен риск при хора. При пациенти на продължително лечение с хидроксикарбамид 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 хидроксикарбамид или на основното заболяване.

Съобщава се за рак на кожата при пациенти, приемащи хидроксикарбамид за продължителен период от време. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да предпазват кожата си от слънчеви лъчи. Освен това пациентите трябва самостоятелно да проверяват кожата си по време на лечението и след прекратяването на терапията с хидроксикарбамид, и да бъдат скринирани за вторични злокачествени образувания по време на рутинните посещения за проследяване.

**Отклонения в резултатите при системите за непрекъснат мониторинг на глюкозата**

Хидроксикарбамид може да е причина за отчитане на погрешно по-високи резултати от сензора за измерване на глюкоза при някои системи за непрекъснат мониторинг на глюкозата (CGM), а това може да доведе до хипогликемия, ако тези резултатите служат за дозиране на инсулин.

Ако системите за CGM се използват едновременно с лечение с хидроксикарбамид, консултирайте се с лекаря, предписващ CGM, относно необходимостта от обмисляне на алтернативни методи за мониторинг на глюкозата.

#### **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 (вж. точка 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.

Не са провеждани проспективни проучвания за потенциалните взаимодействия на Хидреа с други лекарствени продукти.

*In vitro* изследвания са показали значително увеличение на активността на цитарабин в третираните 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 хидроксикарбамид и диданозин, със или без ставудин. Хепатотоксичност и чернодробно увреждане, водещи до смърт са докладвани по време на постмаркетингово проучване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с хидроксикарбамид и други антиретровирусни средства.



Периферна невропатия, в някои случаи тежка е съобщена при HIV-инфектирани пациенти, приемащи хидроксикарбамид в комбинация с антиретровирусни средства, включително диданозин със или без ставудин (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Изследванията показват, че има аналитична интерференция на хидроксикарбамид с ензими (уреаза, уриказа и лактат дехидрогеназа), използвани при определянето на урея, пикочна киселина и млечна киселина, което води до фалшиво високи резултати при пациенти лекувани с хидроксикарбамид.

При едновременната употреба с живи ваксини съществува повишен риск от фатална системна ваксинна болест. Живи ваксини не се препоръчват при имunosупресирани пациенти (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Хидреа е показан като мощен тератогенен агент при голям брой животински модели, включително при мишки, плъхове, хамстери, зайци, котки, морски свинчета, кучета и маймуни. Спектърът на въздействия при пренатална експозиция на хидроксикарбамид включва ембрио-фетална смърт, множество фетални малформации на вътрешните органи и скелета, забавяне на растежа и функционални дефицити.

Хидреа може да причини увреждане на фетуса, когато се приема от бременни жени. 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 детеродна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат Хидреа. (Вижте Фертилитет по-долу).

##### **Кърмене**

Хидреа преминава в кърмата. 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.

##### **Фертилитет**

При мъжете се наблюдава азооспермия или олигоспермия, която понякога може да бъде обратима. Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани относно възможността за съхранение на семенна течност преди започване на терапията.

Хидреа може да бъде генотоксична. Мъже, които са на терапия трябва да бъдат съветвани да използват безопасни контрацептивни средства по време и поне три месеца след терапията (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на терапията и поне 6 месеца след терапията.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефектът на Хидреа върху способността за шофиране и работа с машини не е проучван. Тъй като Хидреа може да причини сънливост и други неврологични ефекти (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции, неврологични), активното внимание може да бъде нарушено.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Хематологични**

Костно мозъчна супресия (левкопения, анемия, тромбоцитопения). Хемолитична анемия.



(вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### Стомашно-чревни

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

#### Дерматологични

Макулопапуларен обрив, еритема на лицето, периферна еритема, кожни улцерации и дерматомиозит-подобни кожни промени. Хиперпигментация, оцветяване на ноктите, 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 васкулитни улцерации и гангрена са наблюдавани при пациенти с миелопролиферативни заболявания по време на лечение с хидроксикарбамид. За такива прояви на съдова токсичност се съобщава най-често при пациенти с предшестващо или настоящо лечение с интерферон (вж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### Неврологични

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

#### Респираторни

Интерстициална белодробна болест, пневмонит, алвеолит, алергичен алвеолит, кашлица.

#### Бъбречни

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

#### Свърхчувствителност

Лекарство-индуцирана треска

Висока температура (> 39°C), която налага хоспитализация, е съобщавана в някои случаи в комбинация със стомашно-чревни, белодробни, мускулно-скелетни, хепатобилиарни, кожни или сърдечно-съдови прояви. Началото настъпва обикновено в рамките на 6 седмици от началото на лечението и бързо се преустановява след преустановяване на лечението с хидроксикарбамид. При подновяване на приложението, треската се появява отново в рамките на 24 часа.

#### Други

Температура, треска, неразположение, умора, азооспермия, олигоспермия, повишаване на чернодробните ензими; холестаза, хепатит; синдром на туморен разпад; редки 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 хидроксикарбамид в комбинация с антиретровирусни агенти, особено диданозин плюс ставудин. Пациенти, лекувани с хидроксикарбамид в комбинация с диданозин, ставудин и индинавир в проучването ACTG 5025 са показали средно намаление на CD4 клетките приблизително 100/mm<sup>3</sup> (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### Комбиниране на терапия с Хидреа и облъчване

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при комбиниране на Хидреа и лъчение често са подобни на тези при самостоятелното приложение на Хидреа, главно костно мозъчно супресия (левкопения и анемия) и стомашно дразнене. Почти всички пациенти, които получават съответен курс лъчение и Хидреа



терапия с Хидреа 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 мукозит.

В таблицата по-долу са описани всички нежелани лекарствени реакции, включени в CCDS. Списъкът е представен чрез системно-органични класове, предпочитани MedDRA термини, и честота както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), и с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

Тази таблица е била съставена в съответствие с препоръките на CIOMS работна група III и V и ръководството на Европейската комисия за кратката характеристика на продукта.

### Нежелани лекарствени реакции наблюдавани при клиничен или пост-маркетингов опит

Системо-органични класове	Честота	Термин по MedDRA
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Азооспермия, олигоспермия
Инфекции и инфестации	Редки	Гангрена
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Рак на кожата
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Костно-мозъчна недостатъчност, намаление на CD4 лимфоцити, левкопения, тромбоцитопения, анемия
	С неизвестна честота	Хемолитична анемия
Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	Анорексия
	Редки	Синдром на туморен разпад
Психични нарушения	Чести	Халюцинация, дезориентация
Нарушения на нервната система	Чести	Конвулсия, световъртеж, периферна невропатия, сънливост и главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Белодробна фиброза, инфилтрация на белите дробове, диспнея
	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест, пневмонит, алвеолит, алергичен алвеолит, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Панкреатит <sup>1</sup> , гадене, повръщане, диария, стоматит, запек, мукозит, стомашен дискомфорт, диспепсия
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност <sup>1</sup> , повишение на чернодробните ензими, холестаза, хепатит





Системо-органи класове	Честота	Термин по MedDRA
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Много чести	Кожен васкулит, дерматомиозит, алоpecia, макулопапуларен обрив, папуларен обрив, ексфолиация на кожата, атрофия на кожата, кожни язви, еритема, хиперпигментация на кожата, нарушения на ноктите
	С неизвестна честота	Оцветяване на ноктите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Много чести	Дизурия, повишение на креатинина в кръвта, повишаване на кръвната урея, увеличена пикочна киселина в кръвта
<i>Нарушения на имунната система</i>	Много редки	Системен и кожен лупус еритематодес
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Много чести	Треска, астения, втрисане, физическо неразположение

<sup>1</sup>Панкреатити с фатални и нефатални последици и хепатотоксичност са докладвани при HIV-инфектирани пациенти, приемащи хидрокскарбамид в комбинация с антиретровирусни агенти, особено диданозин плюс ставудин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Остра токсична реакция на кожата и лигавиците е била съобщена при пациенти, получавали Хидреа в дози няколкократно превишаващи терапевтичните. Наблюдавани са болезненост, виолетова еритема, оток на дланите и стъпалата последвано от десквамация на ръцете и краката, интензивна генерализирана хиперпигментация на кожата и тежък остър стоматит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX05

#### Механизъм на действие

Точният механизъм на действие, чрез който хидрокскарбамид осъществява своя цитотоксичен ефект, не е известен. Множество проучвания върху клетъчни култури, плъхове и хора подкрепят хипотезата



че Хидреа причинява незабавно потискане на ДНК синтезата, действаща като рибонуклеотиден редуктазен инхибитор без да се намесва в синтезата на рибонуклеинова киселина или протеини.

### **Потенциране на лъчетерапията**

Допускани са три механизма 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**

#### Абсорбция

Хидреа се резорбира напълно след перорален прием. Лекарството достига пикови серумни концентрации от 1 до 4 часа след перорална доза. С увеличаване на дозите се наблюдава непропорционално по-висок пик на плазмените концентрации и AUC. Няма данни за ефекта на храната върху абсорбцията на Хидреа.

#### Разпределение

Хидреа се разпределя бързо и навсякъде в организма с приблизителен обем на разпределение доближаващ се до общото количество вода в организма. Съотношението на плазма към асцитна течност варира от 2:1 до 7,5:1. Хидреа се концентрира в левкоцитите и еритроцитите. Хидреа преминава кръвно-мозъчната бариера.

#### Биотрансформация

До 50% от пероралната доза се преобразува по метаболитни пътища, които не са напълно описани. Един от вероятните пътища е насищане на чернодробния метаболизъм. Друг второстепенен път може да бъде разграждане до ацетохидроксамова киселина от уреаза, намираща се в интестиналните бактерии.

#### Елиминиране

При хората екскрецията на Хидреа е вероятно линеен първостепенен бъбречен процес. При пациенти със злокачествени заболявания, елиминирането през бъбреците варира между 30-55% от приложената доза.

#### Специални популации

##### Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция представлява път на елиминиране, следователно трябва да се обмисли намаляване на дозата при тази популация. При възрастни пациенти със сърповидно-клетъчна болест е проведено отворено, не-рандомизирано, мултицентрово проучване с еднократна доза, за да се оцени влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на хидроксикарбамид. Пациентите в проучването са нормално (креатининов клирънс (CrCl) > 80 ml/min), леко (креатининов клирънс (CrCl) 50-80 ml/min), или тежко (креатининов клирънс (CrCl) < 30 ml/min) бъбречно увреждане са получили хидроксикарбамид в единична перорална доза от 15 mg/kg, постигната чрез използване на комбинации на капсули от 200 mg, 300 mg или 400 mg. Пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий (ESRD) са получили



15 mg/kg разделени през седем дни. Първата доза е дадена, следвайки 4-часова хемодиализна сесия, а втората доза преди самата хемодиализа. В това проучване средната експозиция (AUC) при пациенти, чиито креатининов клирънс е <60 ml/min (или ESRD) е приблизително 64% по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция. Резултатите показват, че първоначалната доза от хидроксикарбамид, трябва да бъде намалена, когато се използва за лечение на пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.2. Дозировка и начин на приложение, бъбречна недостатъчност).

#### Пациенти в старческа възраст

Няма информация по отношение на разлика във фармакокинетиката в зависимост от възрастта.

#### Пациенти в детска и юношеска възраст

Няма информация по отношение на разлика във фармакокинетиката в зависимост от възрастта.

#### Пол

Няма информация по отношение на разлика във фармакокинетиката в зависимост от пола.

#### Раса

Няма информация по отношение на разлика във фармакокинетиката в зависимост от расата.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При изследване на острата токсичност, оралната LD<sub>50</sub> на Хидреа е 7330 mg/kg при мишки и 5780 mg/kg при плъхове. 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.

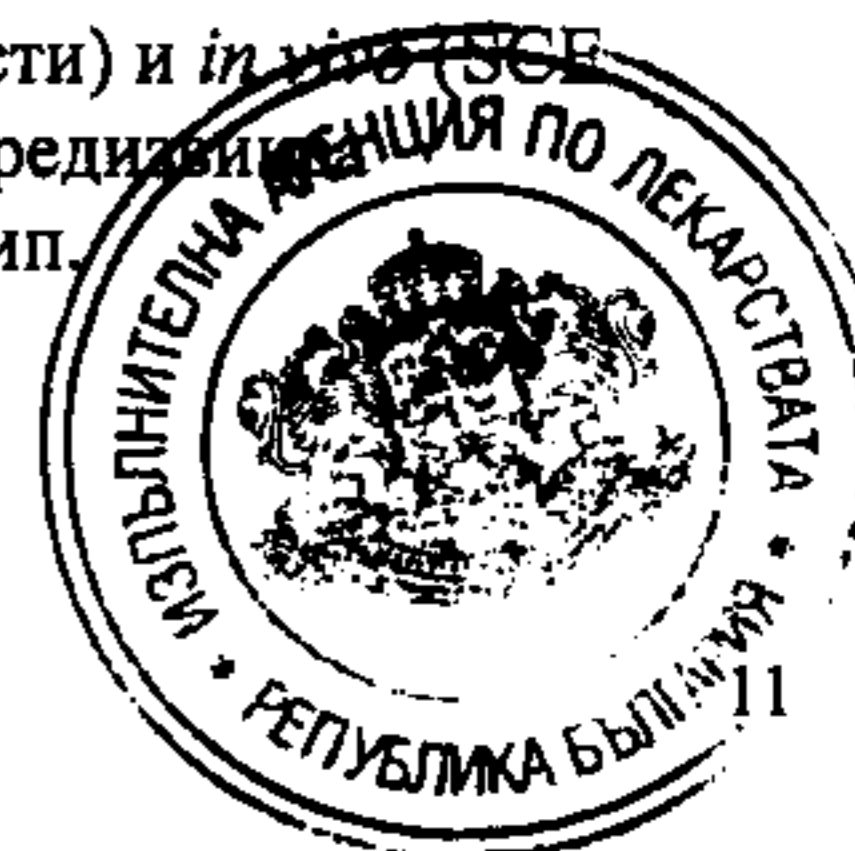
Допълнително при по-високи дозови нива (140 до 420 mg или 140 до 1260 mg/kg/ седмица, давани 3 или 7 дни седмично за 12 седмици), забавяне на растежа, леко увеличение на стойностите на кръвната захар и хемосидероза на черния дроб или слезката са били наблюдавани, както и обратимо задържане на сперматогенезата. 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 хемолiza и/или метхемоглобинемия са наблюдавани при някои лабораторни животни, при дози значително надвишаващи тези, използвани в клиничната практика.

#### Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Хидроксикарбамид несъмнено е генотоксичен и представлява канцероген, който се предава от вид на вид, което предполага карциногенен риск за хората.

Хидроксикарбамид е мутагенен *in vitro* за бактерии, гъбички, протозои и клетки на бозайници.

Хидроксикарбамид е кластогенен *in vitro* (клетки от хамстер, човешки лимфобласти) и *in vivo* (SCE метод за микронуклеарно изпитване при гризачи и мишки). Хидроксикарбамид предизвиква трансформация на ембрионални клетки на гризачи в клетки с туморогенен фенотип.



Конвенционални дългосрочни проучвания за карциногенния потенциал на хидроксикарбамид не са провеждани. Въпреки това, интраперитонеалното приложение на 125-250 mg/kg (около 0,6-1,2 пъти повече от максималната препоръчителна перорална доза при хора, изчислена в mg/m<sup>2</sup>) три пъти седмично за 6 месеца при женски плъхове повишава честотата на тумори на млечната жлеза при плъхове, преживяващи до 18 месеца в сравнение с контролите.

Хидроксикарбамид, приложен на мъжки плъхове до 60 mg/kg/дневно (около 0,3 пъти повече от максималната човешка дневна доза, изчислена в mg/m<sup>2</sup>) води до поява на тестикуларна атрофия, намалена сперматогенеза и до значително намаляване на способността за оплождане при женски плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Съдържимо на капсулата:

Безводна лимонена киселина

Безводен динатриев фосфат

Магнезиев стеарат

Лактоза монохидрат

Обвивка на капсулата:

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

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

Състав на мастилото: шеллак гланц~45% (20% естерифициран) в етанол, черен железен оксид, пропилен гликол, амониев хидроксид 28%.

### **6.2 Несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C, в оригиналната опаковка.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кафява стъклена бутилка от 175 ml с алуминиева запушалка на винт, защитена от отваряне и памучен тампон за предпазване на капсулите.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Пациентите, които приемат лекарството като разтварят съдържанието на капсулата в вода (вж точка 4.2 Дозировка и начин на употреба) трябва да бъдат инструктирани, че това е силно токсично



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.

#### Наръчници за правилно изхвърляне и работа с противотуморни средства

Трябва да се обмислят процедури за правилно изхвърляне и работа с противотуморни средства. В тази връзка са публикувани няколко ръководства. Не е постигнато съгласие по отношение на процедурите описани в тези наръчници и дали те са необходими или подходящи.

За да се намали риска от експозиция на кожата винаги трябва да се използват непропускливи ръкавици при боравене с бутилките Хидреа, твърди капсули, съдържащ 500 mg хидроксикарбамид. Това включва дейности 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.

Винаги спазвайте стъпките за предпазване при експозиция. Това включва подходящо облекло, както и носене на ръкавици и измиване на ръцете с вода и сапун след работа с продукта.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9600254

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

Дата на първо разрешаване: 28 януари 2004 г.

Дата на последно подновяване: 27 юли 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА Декември 2024 г.**

