

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9600257
BG/MA/MP -	71268 / 05-03-2026
Опоз. знак №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 500 mg хидроксикарбамид (hydroxycarbamide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 40,1 mg лактоза (като 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

Дозировка

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 може да изисква корекция на дозата (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

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. костномозъчна 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. След това дозата трябва да се коригира, за да бъде постигнат задоволителен контрол на кръвната картина. 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 до постигане на задоволителен контрол на кръвната картина

За повечето пациенти, това може да се постигне с прием на Хидреа при средна дневна доза от 500 до 1 000 mg. Лечението с Хидреа трябва да се продължи, освен ако броят на тромбоцитите и/или белите кръвни клетки не могат да бъдат контролирани адекватно или има доказателство за резистентност или непоносимост. Препоръчва се изследване на пълната кръвна картина на всеки 6 – 8 седмици.

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

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).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Хидреа при деца не са установени.

Едновременната употреба на Хидреа с други миелосупресивни агенти може да наложи корекция на дозата. (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).

Начин на приложение

Перорално приложение

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. Възможно е някои инертни частици от състава на капсулата да не се разтворят и да изплуват на повърхността.

Вижте точка 6.6 за предпазните мерки при употреба на лекарствения продукт.

4.3 Противопоказания

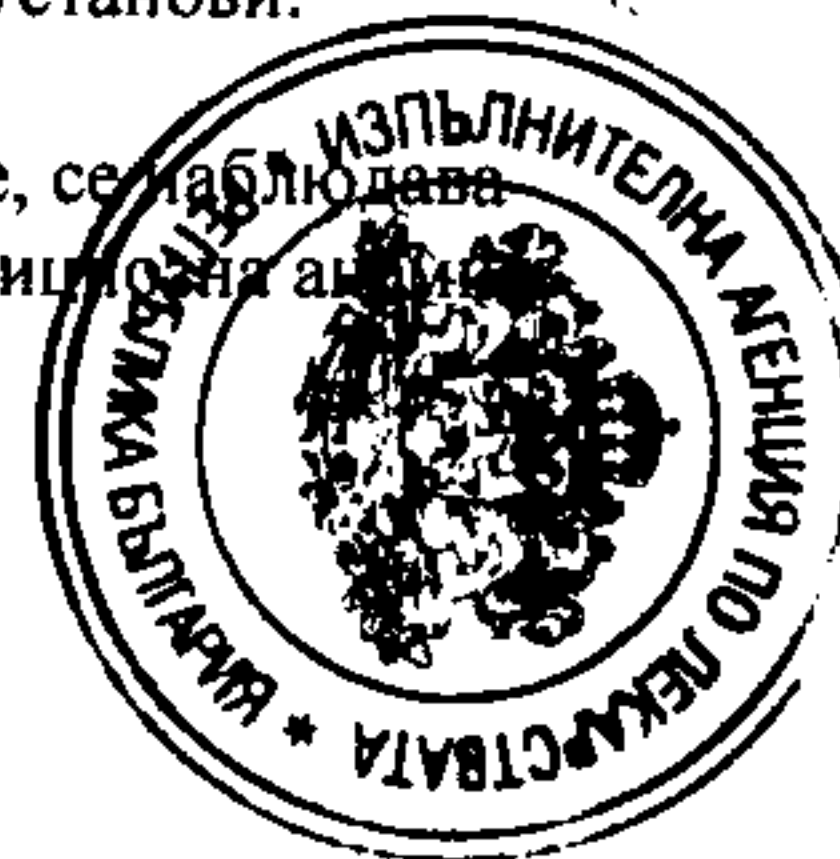
Хидреа е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към хидроксикарбамид или някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечение с Хидреа не трябва да се започва, ако има костномозъчна супресия - левкопения ($<2500 \text{ WBC/mm}^3$), тромбоцитопения ($<100\,000/\text{mm}^3$) или тежка анемия. Хидроксикарбамид може да доведе до костномозъчна супресия; левкопенията е обикновено, първата и най-честа нейна проява. Тромбоцитопения и анемия се появяват по-рядко и рядко се наблюдават без предхождаща левкопения. Костномозъчна супресия се наблюдава по-често при болни, които преди това са били на лъчетерапия или цитотоксична терапия, като в тези случаи (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие; точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Хидроксикарбамид трябва да се прилага с повишено внимание. Възстановяването след миелосупресия е бързо след прекратяване на лечението с хидроксикарбамид. В случай на тежка анемия, тя трябва да се коригира преди започване на лечение с хидроксикарбамид.

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 дефицит на витамин В₁₂ или фолиева киселина. Макроцитозата може да маскира случайното развитие на дефицит на фолиева киселина. Препоръчително е редовното определяне на серумната фолиева киселина. Хидроксикарбамид може също така да удължи плазмения клирънс на желязото и да редуцира степента на използването му от еритроцитите, но не променя продължителността на преживяемост на еритроцитите.

При прилагане на Хидреа при пациенти, които са били облъчвани в миналото може да има влошаване на еритема, възникнала след облъчване.

Тежки стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане и анорексия в резултат на комбинирана терапия, обикновено могат да се контролират чрез временно прекъсване на приложението на Хидреа.

Болката или дискомфортът от възпаление на лигавицата на мястото на облъчване (мукозит) обикновено се контролират чрез прилагане на локални анестетици и перорален прием на аналгетици. Ако реакцията е тежка, лечението с Хидреа може временно да се прекъсне; ако е изключително тежка, прилагането на дозата облъчване може да се отложи.

При HIV-инфектирани пациенти, провеждащи лечение с хидроксикарбамид и диданозин, с или без ставудин, е наблюдавано развитие на фатален или нефатален 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 тежкият 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 показанията.

По време на лечението са необходими редовни проверки на кръвната картина, чернодробната и бъбречната функция. Опитът от лечението на пациенти с нарушена чернодробна и/или бъбречна функция е ограничен и е необходимо повишено внимание, особено в началото на лечението (вж. точка 4.2).

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

Респираторни нарушения

Съобщава се за интерстициална белодробна болест, включително фиброза, белодробна инфилтрация, пневмонит и алвеолит/алергичен алвеолит при пациенти, лекувани за миелопролиферативна неоплазма, които може да са с летален изход. Пациентите, развиващи пирексия, кашлица, диспнея или други респираторни симптоми трябва да се наблюдават внимателно, да се изследват и лекуват. Своевременното прекратяване на хидроксикарбамид и лечението с кортикостероиди изглежда е свързано с отшумяване на белодробните събития (вж. точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“).



Ваксинации

Едновременната употреба на хидроксикарбамид 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 хидроксикарбамид. Ваксинирането с жива ваксина на пациент, приемащ Хидреа, може да доведе до тежка инфекция. Антителният отговор 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 приемат достатъчно течности. При пропускане на някоя от дозите трябва да се консултират с лекар.

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 миелопротрофиеративни 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. Трябва да се обмислят други форми на лечение при диагностициране на рак на кожата или епителна дисплазия. В тези случаи дерматологичното наблюдение трябва да продължи след прекратяване на лечението с хидроксикарбамид.

Взаимодействие със системи 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.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа 11,7 mg натрий на капсула, които са еквивалентни на 0,6% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

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 костномозъчната супресия или други нежелани реакции (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение, 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.6 Нежелани



лекарствени реакции).

Тъй като хидроксикарбамид 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 хидроксикарбамид клетки. Дали това взаимодействие води до синергична токсичност в клинични условия, или налага 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).

Лабораторни изследвания показват, че има 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 адекватни и добре контролирани проучвания 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. (вж. 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 важноста 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.

Хидроксикарбамид може да бъде генотоксичен. 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

Костномозъчна 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 (виж 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 започване на лечението и бързо отзвучава след преустановяване на терапията 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 със 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/mm³ (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 лъчелечение са подобни на тези при самостоятелното приложение на Хидреа, главно костномозъчна супресия (левкопения и анемия) и стомашно дразнене. Почти всички пациенти, които получават съответен курс на комбинирана терапия с Хидреа и облъчване развиват левкопения. Намаление на броя на тромбоцитите (< 100 000 mm³) 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 общата фирмена информация за продукта (CCDS). Списъкът е представен чрез системо-органи класове, предпочитани MedDRA термини, и честота, както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥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 докладвани при клинични проучвания или по време на пост-маркетинговия период

Системо-органи класове	Честота	Термин по MedDRA
<i>Инфекции и инфестации</i>	Редки	Гангрена
<i>Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	Чести	Рак на кожата
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много чести	Увредена функция на костния мозък, намаление на CD4 лимфоцити, левкопения, тромбоцитопения, анемия
	С неизвестна честота	Хемолитична анемия



Системо-органични класове	Честота	Термин по MedDRA
<i>Нарушения в метаболизма и храненето</i>	Много чести	Анорексия
	Редки	Синдром на туморен разпад
<i>Психични нарушения</i>	Чести	Халюцинации, дезориентация
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Конвулсии, световъртеж, периферна невропатия, сънливост и главоболие
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Белодробна фиброза, инфилтрация на белите дробове, диспнея
	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест, пневмонит, алвеолит, алергичен алвеолит, кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Много чести	Панкреатит ¹ , гадене, повръщане, диария, стоматит, запек, мукозит, стомашен дискомфорт, диспепсия
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Чести	Хепатотоксичност ¹ , повишение на чернодробните ензими, холестаза, хепатит
<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, кожен лупус еритематозус
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	С неизвестна честота	Системен лупус еритематозус
<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 възпроизводителната система и гърдата</i>	Много чести	Азооспермия, олигоспермия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Много чести	Треска, астения, втрисане, физическо неразположение
	С неизвестна честота	Лекарствено-индуцирана треска

¹Панкреатити с фатални и нефатални последици и хепатотоксичност са докладвани при HIV-инфектирани пациенти, приемащи хидрокскарбамид в комбинация с антиретровирусни агенти, особено диданозин със 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

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: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX05

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие, чрез който хидроксикарбамид 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 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 плоскоклетъчни (епидермоидни) карциноми на главата и шията. *In-vitro* изследвания, използващи клетки от китайски хамстер, показват че Хидреа (1) е летална за нормално устойчиви на радиация клетки в S-стадий 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 променят.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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 уреазата, 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, нерандомизирано, мултицентрово проучване с еднократна доза, за да се оцени влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на хидроксикарбамид. Пациентите в проучването с 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 терминален стадий (ESRD) са получили две дози от 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, пероралната LD₅₀ на Хидреа е 7 330 mg/kg при плъхове и 5 780 mg/kg при плъхове. При изследване на подостра и хронична токсичност у плъхове, на



съществените паталогични находки са дозо-зависимите леки до умерени костномозъчни хипоплазии, както и белодробен застои и петнист бял дроб. При най-високата доза (1 260 mg/kg/дневно за 37 дни и след това 2 520 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 костномозъчна 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 1 260 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 костномозъчна 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 застои 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, нарушаване 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/m²) 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/m²) води до поява на тестикуларна атрофия, намалена сперматогенеза и до значително намаляване на способността им за оплождане на женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържимо на капсулата:

Безводна лимонена киселина

Безводен натриев фосфат

Магнезиев стеарат

Лактоза монохидрат

Обвивка на капсулата:

Непрозрачно зелено капаче: железен оксид, жълт (E172), индигодин FD & C син



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 под 25°C.

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

С цитостатици винаги трябва да се работи внимателно. Трябва да се спазват процедурите за правилна работа с цитостатици. Това включва всички действия с продукта в клинична среда, аптеки, складове и домашна обстановка, включително по време на разопаковане и инспекция, транспортиране в рамките на даден обект, приготвяне на дозата и приложение. Бременни жени не трябва да боравят с този лекарствен продукт. Хидреа да се съхранява на място, недостъпно за деца и домашни животни. Хора, които не приемат Хидреа, не трябва да бъдат излагани на продукта. За да се намали рискът от експозиция, винаги трябва да се вземат предпазни мерки, като носене на ръкавици и измиване на ръцете с вода и сапун преди и след всеки досег с подобни продукти. Съдържанието на капсулите не трябва да се вдишва или поглъща, да влиза в контакт с кожата или лигавицата. Ако прахът се разпилее, той трябва незабавно да се избърше с влажна кърпа за еднократна употреба и да се изхвърли в затворен контейнер, както и празните капсули. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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 2025 г.

