

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. Име на медицинскиот производ

Hydroxyurea 500 mg капсули, тврди

2. Квалитативен и Квантитативен состав

Една капсула содржи 500 mg хидроксикарбамид
За комплетна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

Ексципиенси: Една капсула содржи 25 mg лактоза монохидрат

3. Фармацевтски облик

Капсула, тврда.
Бели капсули.

4. Клинички податоци

4.1 Терапевтски индикации

Третман на пациенти со хронична миелоидна леукемија (CML) во хронична или прогресивна фаза на болеста.

Третман на пациенти со есенцијална тромбоцитемија или полицитемија вера со висок ризик за тромбо-емболички компликации.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапијата треба да ја изведува лекар специјалист онколог или хематолог.

Дозирањето е базирано на реалната или идеалната телесна тежина на пациентот, земајќи ја во предвид помалата.

Во терапија на хронична миелоидна леукемија вообичаен иницијална доза е 40 mg/kg дневно зависно од бројот на белите крвни клетки. Дозата се редуцира за 50% (20mg/kg дневно) кога бројот на белите крвни клетки ќе падне под $20 \times 10^9/l$. Тогаш дозирањето се прилагодува индивидуално за да го одржува бројот на белите крвни клетки на $5-10 \times 10^9/l$. Хидроксикарбамид дозата треба да се редуцира ако бројот на белите крвни клетки падне под $5 \times 10^9/l$ и да се зголеми ако се забележи дека бројот на белите крвни клетки е $>10 \times 10^9/l$.

Ако бројот на белите крвни клетки падне под $2,5 \times 10^9/l$, или бројот на тромбоцитите е под $100 \times 10^9/l$, терапијата треба да се прекине се додека нивниот број порасне сигнификантно во правец на нормални вредности.

Адекватен период за проценка за утврдување на антинеопластичниот ефект на Hydroxyurea е 6 недели. Терапијата треба дефинитивно да се прекине ако има сигнификантен прогрес на болеста. Ако има сигнификантен клинички одговор на терапијата, таа може да продолжи на неодредено време.



Hydroxyurea 500 mg капсули

Кај есенцијална тромбоцитемија, вообичаена иницијална доза на хидроксикарбамид е 15 mg/kg на ден со прилагодување на дозата со цел да го одржи бројот на тромбоцитите под $600 \times 10^9/l$ без да го намали бројот на белите крвни клетки под $4 \times 10^9/l$.

Кај полицитемиа вера почетната доза на хидроксикарбамид е 15-20mg/kg на ден. Дозата на хидроксикарбамид треба да биде прилагодена индивидуално за да го одржува хематокритот под 45% и бројот на тромбоцитите под $400 \times 10^9/l$. Кај повеќето пациенти ова може да биде постигнато со хидроксикарбамид даван континуирано во просечна дневна доза од 500 до 1000 mg.

Ако хематокритот и бројот на тромбоцитите биде добро контролиран терапијата треба да се продолжи на неодредено време.

Деца:

Поради ретките случаи на оваа болест кај деца, режим на дозирање не е утврден.

Стари лица:

Постарите пациенти може да бидат поосетливи на ефектите на хидроксикарбамидот, и затоа може ќе биде потребно дозата да се намали.

Дозирање во состојби на нарушена функција на бубрезите и црниот дроб:
Нема податоци. Не можат да бидат дадени препораки за дозирање кај пациенти со нарушена функција на бубрезите и црниот дроб (види дел 4.4).

Капсулите треба да бидат голтнати цели и да не се дозволи да се распадат во усната празнина.

4.3 Контраиндикации

Hydroxyurea е контраиндицирана при сериозна супресија на коскената срцевина, леукоцитопенија ($<2,5 \times 10^9$ леукоцити /l), тромбоцитопенија ($<100 \times 10^9$ тромбоцити/l) или сериозна анемија.

Hydroxyurea е контраиндицирана кај пациенти хиперсензитивни на хидроксикарбамид или на било кој друг од ексципиентите. Терапијата треба да се прекине во случај на појава на хиперсензитивност на Hydroxyurea.



4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хидроксикарбамидот може да предизвика супресија на коскената срцевина со леукопенија како прв и најчест знак на оваа супресија. Тромбоцитопенија и анемија се јавуваат поретко и се ретко проследени без претходна леукопенија. Комплетна крвна слика вклучувајќи одредување на нивото на хемоглобин, диференцијална слика на леукоцити и број на тромбоцити треба да бидат изведувани редовно исто така и по одредувањето на оптималната индивидуална доза. Интервалите на контрола се индивидуални, но е нормално еднаш неделно. Ако бројот на белите крвни клетки падне по $2,5 \times 10^9/l$, или бројот на тромбоцитите е под $100 \times 10^9/l$, терапијата треба да биде прекината се до до нивниот сигнификантен пораст до нормални вредности (Види дел 4.2).

Во случај на анемија пред или во текот на терапијата, црвените крвни клетки можат да бидат надоместени ако е потребно. Мегалобластна еритропоеза, која и самата е ограничена, е честа појава при почетокот на терапијата со хидроксикарбамид. Морфолошката промена личи на пернициозна анемија, но не е поврзана со недостаток на витамин B₁₂ или фолна киселина.

Во текот на терапија со Hydroxyurea потребен е редовен мониторинг на крвната слика, хепаталната и ренална функција. Кај пациенти со нарушена ренална или хепатална функција искуството е лимитирано. Затоа треба да се спроведе посебна грижа во третманот на овие пациенти, особено на почетокот на терапијата.

Пациентите треба да се советуваат да земаат течност во поголеми количини.

Кај пациенти кои примаат долг временски период терапија со хидроксикарбамид за миелопролиферативни болести, како полицитемиа вера и тромбоцитемија, може да се развие секундарна леукемија. Дали ова се должи на постоечката болест или на терапијата со хидроксикарбамид не е познато.

Следење на промените на кожата е препорачливо, со оглед на тоа што е пријавен случај на клеточен сквамозен карцином на кожата.

Хидроксикарбамидот може да предизвика болни улцерации на нозете кои се тешки за лекување и бараат прекин на терапијата. Прекилот на терапијата со хидроксикарбамид води до бавно повлекување на улцерациите за неколку недели.



Hydroxyurea 500 mg капсули

Хидроксикарбамидот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои примаат истовремено или имаат примено претходна терапија со антинеопластични лекови или терапија со зрачење, откако несакани дејства се имаат појавено многу почесто и многу посериозни од оние пријавени со употребата на хидроксикарбамидот, други антинеопластични лекови или зрачења засебно. Овие дејства вклучуваат примарно супресија на коскената срцевина, гастрична иритација и мукозитис.

Може да се појави егзербација на еритемот предизвикан од претходни или симултани зрачења.

Комбинацијата на хидроксикарбамидот и инхибитори на нуклеозид конвертирачката транскриптаза (NRTI) може да го зголеми ризикот од несакани дејства на NRTI, види секција 4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција.

Хидроксикарбамидот може да биде генотоксичен. Согласно тоа на мажи пациенти под терапија се препорачува да користат контрацепција во текот и најмалку 3 месеци по терапијата. Треба да бидат информирани за можноста за конзервација на спермата пред почетокот со терапијата.

Hydroxyurea не треба да го употребуваат бремени жени и доилки, освен само во случаи кога бенефитот од терапијата предничи пред можните штетни ефекти (види дел 4.6).

Hydroxyurea не треба да го употребуваат пациенти со ретки наследни проблеми на галактоза интолеранција, Lарр лактаза дефицит или глукоза-галактоза малапсорпција.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Хидроксикарбамид треба да биде употребуван со претпазливост кај пациенти кои истовремено примаат или имаат претходно примено терапија со други антинеопластични лекови или зрачење, откако несакани дејства почесто се имаат појавено и тоа повеќе сериозни од оние пријавените со примената на хидроксикарбамид, други неопластични лекови или со зрачење поединечно.

Овие дејства примарно вклучуваат супресија на коскената срцевина, гастрична иритација и мукозитис.

Може да се појави егзербација на еритемот предизвикан од претходни или симултани ирадијации.

Ин -витро студиите ја потврдиле способноста на хидроксикарбамид да ја зголеми цитотоксичноста на ага-С и флуоропиримидините. Не е разјаснето дали оваа интеракција води клинички до кооперативна токсично неопходност на прилагодување на дозирањето.

Core SmPC МК-Датум на последна ревизија: 04.06.2012
РЕПЛЕК АД Скопје

SPC Hydroxyurea, Датум на последна ревизија: 2008-07-02
Internal correction section 2 (21.10.2011)



Hydroxyurea 500 mg капсули

Хидроксикарбамид може да ја зголеми антиретровиралната активност на инхибиторите на нуклеозид конвертирачката транскриптаза (NRTI), како диданосин и ставудин. Хидроксикарбамид ја инхибира HIV DNA синтезата и HIV репликацијата со намалување на количината на интрацелуларните деоксинуклеотиди.

Хидроксикарбамид може исто така да ги зголеми потенцијалните несакани дејства на инхибиторите на нуклеозид конвертирачката транскриптаза, како панкреатитис и периферна неуропатија.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Хидроксикарбамид може да е потентен мутаген агент. Експериментите на животни со хидроксикарбамид укажуваат на покачена инциденца на конгенитални дефекти (види 5.3 Претклиничка сигурност).

Хидроксикарбамид не треба да го употребуваат бремени жени, единствено во случај кога потенцијалната корист ја надминува потенцијалната штета. Жените треба да земаат контрацепција пред почетокот и во текот на терапијата со хидроксикарбамид.

Ако сепак се случи бременост во текот на терапијата треба да се земе во обзир можноста од генетска консултација. Хидроксикарбамид ја преминува плацентата.

Доење

Со оглед на тоа дека хидроксикарбамид преминува во мајчиното млеко, доењето треба да биде прекинато пред почетокот на терапијата.

Фертилитет

Хидроксикарбамид може да биде генотоксичен, и ако пациентката има намера да забремени по терапијата со хидроксикарбамид, се препорачува да направи генетска консултација.

На мажи кои примаат терапија им се советува да користат контрацептивни мерки во текот и најмалку три месеци по терапијата. Тие треба да бидат информирани за можноста за конзервација на спермата пред почетокот на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Способноста за рефлексна реакција може да биде нарушена во текот на терапијата со Hydroxyurea. Ова треба да се има на ум во ситуации кога е потребно зголемено внимание како на пример при возење или ракување со машини.



Hydroxyurea 500 mg капсули

4.8 Несакани дејства

Појавата на супресија на коскената срцевина е лимитирачката доза на токсичност. Несаканите дејства кај Гастроинтестиналниот тракт се чести но ретко бараат редуцирање на дозата или прекин на терапијата.

Честотата на појава на несакани настани е категоризирана на следниов начин:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Невообичаено ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Многу ретко ($\leq 1/10\,000$), не познато (не може да биде проценето од достапните податоци)

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Чести: Супресија на коскената срцевина, леукопенија, мегалобластоса Невообичаено: Тромбоцитопенија, анемија
Нарушувања на нервниот систем	Ретко: Невролошки пореметувања вклучувајќи главоболка, вртоглавица, дезориентација, конвулзии.
Нарушувања на респираторниот систем, на градниот кош и медиастинумот	Ретко: Акутни пулмонални реакции со дифузни пулмонални инфилтрации, треска и диспнеја, алергиски алвеолитис.
Гастроинтестинални нарушувања	Чести: Дијареа, констипација Невообичаено: Наузеја, повраќање, стоматитис.
Нарушувања на бубрезите и урогениталниот систем	Невообичаено: Минливо нарушување на реналната тубуларна функција придружена со зголемување на уричната киселина, уреата и креатининот во крвта. Ретко: Дисурија. Многу ретко Ренално оштетување.



Hydroxyurea 500 mg капсули

Нарушувања на кожата и субкутаните ткива	Невообичаено: Макулопапиларен осип, еритем на лицето, акрален еритем. Ретко: Алопеција. Многу ретко: Промени на кожата слични на дерматомиоситис, хиперпигментација на кожата, атрофија на кожата, пигментација на ноктите, атрофија на ноктите, улцерации на кожата (особено на нозете), пруритис, актинична кератоза, рак на кожата (сквамозен клеточен канцер, карцином на базални клетки), виолетови папили, десквamacија.
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Невообичаено: Анорексија Ретко: Синдром на лиза (распаѓање) на клетките на туморот.
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација	Невообичаено: Треска предизвикана од лекови, морници, слабост.
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретко: Хиперсензитивни реакции
Хепатобилијарни нарушувања	Невообичаено: Зголемување на нивото на ензимите на црниот дроб, зголемување на нивото на билирубин во крвта.
Психијатриски нарушувања	Ретко: Халуцинации.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Во текот на терапијата со хидроксикарбамид може да се појави мегалобластитис, и на него да не делува третманот со фолна киселина или B₁₂.

Кога терапијата се прекине супресијата на коскената срцевина се повлекува. Хидроксикарбамидот може да го редуцира плазма клиренсот на железото и искористувањето на железото од страна на еритроцитите.

Како и да е, изгледа дека не го променува времето на преживување на црвените крвни клетки.

Гастроинтестинални нарушувања

Појавата на сериозни стомачни проблеми (наузеја, емесис, анорексија) резултира од комбинацијата на хидроксикарбамид и терапијата со зрачење може да биде под контрола со привремен прекин на тер

Core SmPC МК-Датум на последна ревизија: 04.06.2012
РЕПЛЕК АД Скопје

SPC Hydroxyurea, Датум на последна ревизија: 2008-07-02
Internal correction section 2 (21.10.2011)



Hydroxyurea 500 mg капсули

Нарушувања на кожата и субкутаните ткива

Хидроксикарбамидот може да ја влоши инфламацијата на мукозните мембрани настаната од зрачењето.

Може да го повтори еритемот и хиперпигментацијата на претходно озрачените ткива. Еритемот, атрофијата на кожата и ноктите, десквамација, виолетови папили, алопеција, промени на кожата слични на дерматомиоситис, актиничка кератоза, рак на кожата (сквамозен клеточен канцер, карцином на базални клетки), кутани улцерации (особено на нозете), пруритис и хиперпигментација на кожата и ноктите се откриени во изолирани поединечни случаи најчесто после долгогодишна употреба на дневни дози на одржување со хидроксикарбамид.

Нарушувања на нервниот систем

Високи дози може да предизвикаат умерена поспаност.

Бенигни неоплазми, малигни и неодредени (вклучувајќи цисти и полипи):

Кај пациенти кои примаат долготрајна терапија со хидроксикарбамид за миелопролиферативни нарушувања, како полицитемија вера и тромбоцитемија, може да се развие секундарна леукемија. Дали ова се должи на постоечката болест или на терапијата со хидроксикарбамид не е познато.

4.9 Предозирање

Акутни мукокутани симптоми се забележани кај пациенти кои примаат хидроксикарбамид во дози од неколку пати во препорачаните дози.

Рани, виолеов еритем, едем на дланките и табаните проследен со сквамација на рацете и стапалата, сериозна генерализирана хиперпигментација на кожата и стоматитис исто така се забележани.

Мерки кои веднаш се превземаат се лаважа на желудникот, супортивна нега и мониторинг на хематопоезискиот систем.

5 Фармаколошки Податоци

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: други антинеопластички агенси.

ATC-kod: L01XX05

Егзактниот механизам на дејство на хидроксикарбамидот е непознат. Најважното дејство на хидроксикарбамидот е блокирањето на рибонуклеотид редуктаза системот со што ја инхибира синтезата на DNA.

Целуларната резистенција обично е предизвикана со зголемување на нивото на рибонуклеотид редуктазата како резултат на амплификација.

Core SmPC МК-Датум на последна ревизија: 04.06.2012
РЕПЛЕК АД Скопје

SPC Hydroxyurea, Датум на последна ревизија: 2008-07-02
Internal correction section 2 (21.10.2011)



5.2 Фармакокинетика

Информациите за фармакокинетиката се лимитирани. Хидроксикарбамидот добро се апсорбира и оралната биорасположивост е комплетна. После оралната употреба максималната плазма концентрација се постигнува за 0,5 до 2 часа. Хидроксикарбамидот се елиминира делумно со ренална екскреција. Уделот на оваа рута на елиминација во тоталната елиминација на хидроксикарбамидот е нејасна бидејќи опсегот на фракции на дадените дози во урината е од 9-95%. Метаболизмот на хидроксикарбамидот не е целосно простудиран кај луѓето. Хидроксикарбамидот ја поминува крвната мозочна бариера.

5.3 Предклинички податоци за сигурност

Токсичноста при повторени дози.

Оштетувања на коскента срцевина, лимфоидна атрофија во слезината и дегенеративни промени во епителот на тенкото и дебелото црево се токсични дејства кои се забележани во студиите со животни. Затоа треба да се земе во предвид и потенцијалниот ризик за слични дејства кај луѓето.

Репродуктивна токсичност

Тератогеното дејство на хидроксикарбамидот било демонстрирано кај повеќе видови, вклучувајќи стаорци, глвци и зајаци. Голем е вариететот на тератогените дејства: од смрт на голем број на ембриони до деформитети на екстремитетите, невролошки дефекти и дефекти во однесувањето. Додатно, хидроксикарбамидот ја погодува сперматогенезата и подвижноста на сперматозоидите кај глвците при повторено администрирање.

Генотоксичност

Хидроксикарбамидот покажува генотоксични ефекти според конвенционалните системи за тестирање.

Карциногеност

Предклиничките информации за карциногениот потенцијал на хидроксикарбамидот се оскудни. Дванаесет месечната студија за евентуална појава на тумор на белите дробови кај глвци, не покажала било каков карциноген потенцијал на хидроксикарбамидот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Една капсула содржи:

Калциум цитрат
Динатриум цитрат,
Магнезиум стеарат,
Лактоза монохидрат

Обвивката на капсулата содржи: Титаниум диоксид (E171)
Желатин



Hydroxyurea 500 mg капсули

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

4 години.

6.4 Начин на чување

Нема специјални мерки на претпазливост за начинот на чување.

6.5 Пакување

Капсулите се спакувани во блистер направен од Al/PVDC и PVC/PVDC со титаниум диоксид.

Пакувања: 100 капсули.

6.6 Упатство за употреба/ракување

Треба да се земе во предвид процедурата за правилно ракување и уништување на антиканцерогените лекови.

Административни податоци

7. ПОДАТОЦИ ЗА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

MEDAC

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Fehlandtstraße 3

20354 Hamburg

Germany

со место на производство на in-bulk капсули:

Haupt Pharma Amareg GmbH

ЗАСТАПНИК И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ВО Р. МАКЕДОНИЈА: РЕПЛЕК А.Д., Козле 188, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Број на решението за ставање во промет во Р. Македонија: 15-2009/12

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на обнова на решението за ставање во промет во Р. Македонија
04.06.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ 04.06.2012

Core SmPC МК-Датум на последна ревизија: 04.06.2012

РЕПЛЕК АД Скопје

SPC Hydroxyurea, Датум на последна ревизија: 2008-07-02

Internal correction section 2 (21.10.2011)

