

## 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 хидроксиурейта 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; т.4.8



*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 изилуват на повърхността.*

#### **4.3 Противопоказания**

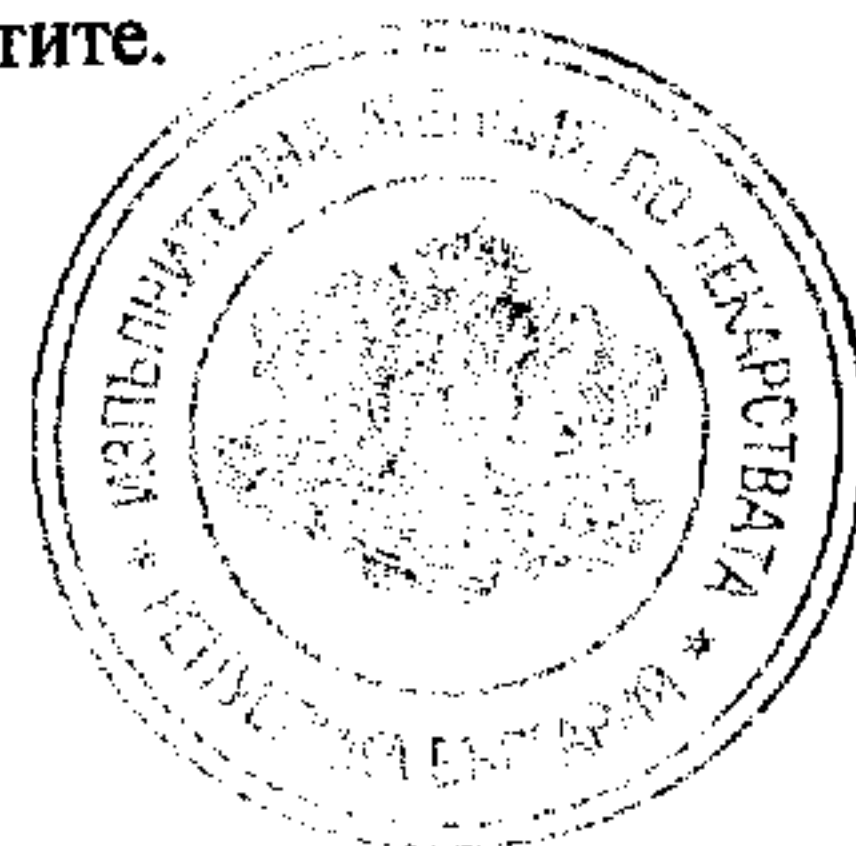
Хидреа е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към хидроксиурея или някои от помощните вещества.

#### **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 В<sub>12</sub>, 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 предположаем 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 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 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 детеродна 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**

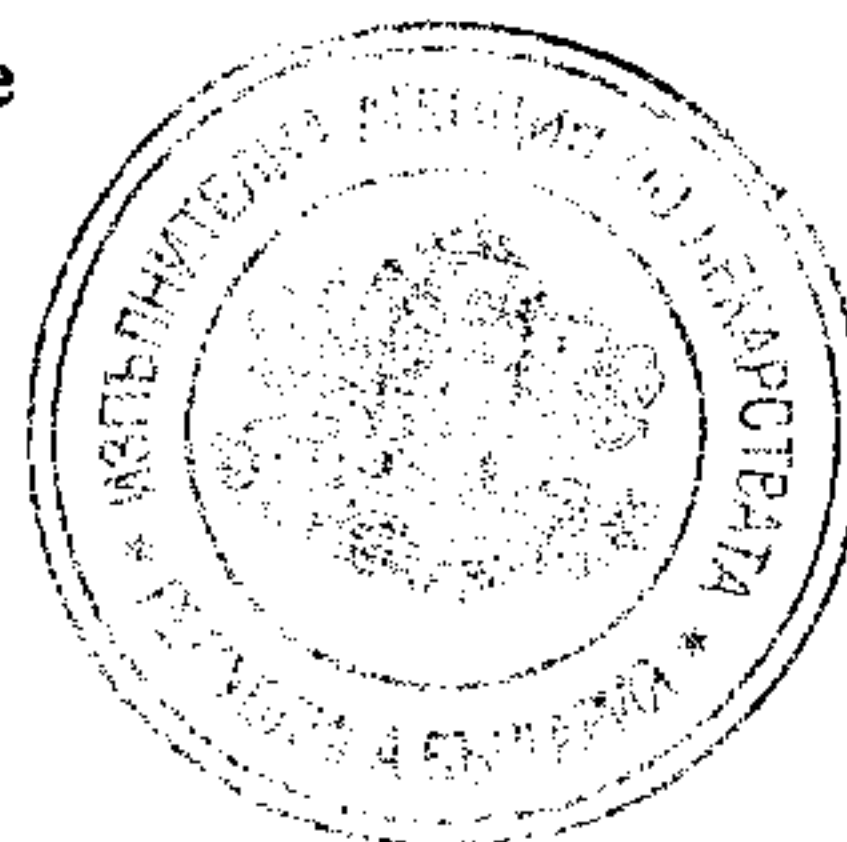
Увеличаване на серумната пикочна киселина, азотните тела и нивата на креатинина; дизурия се наблюдава рядко.

##### **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/mm<sup>3</sup> (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

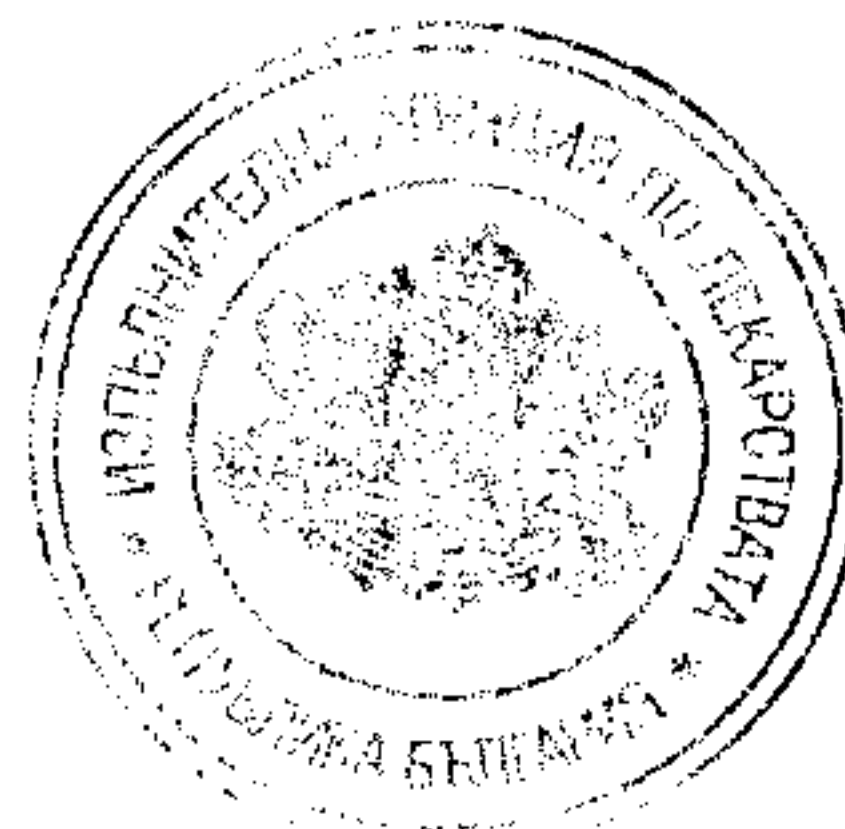
Точният механизъм на действие, чрез който хидроксиурейата осъществява своя цитотоксичен ефект не е известен. Множество проучвания върху клетъчни култури, плъхове и хора поддържат хипотезата, че Хидреа причинява незабавно потискане на ДНК синтезата, действаща като рибонуклеотиден редуктазен инхибитор 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 LD<sub>50</sub> 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 хемолiza 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**

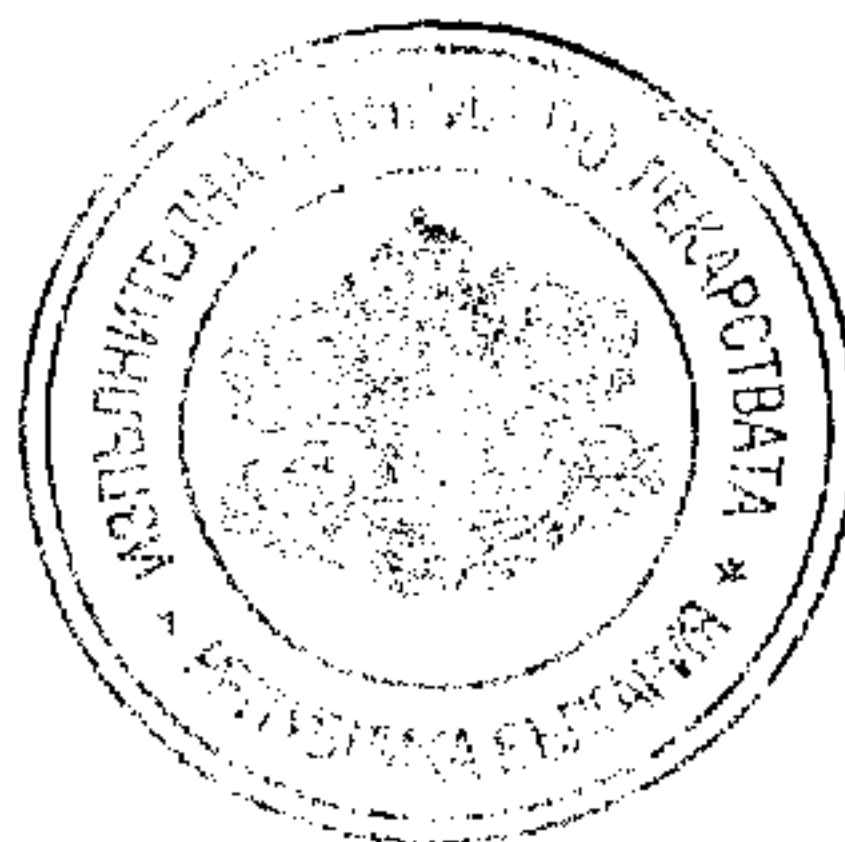
Препаратът е опакован в кехлибарена стъклена бутилка от 175 мл със златисто оцветена алуминиева запушалка на винт и полиетиленова/PVDC опаковка.

## **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;  
Lövőház 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

