CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYDROXYUREA medac, 500 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 500 mg hydroksykarbamid (*Hydroxycarbamidum).*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Produkt leczniczy zawiera 25 mg laktozy jednowodnej na kapsułkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)
Białe kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji.
Leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwienicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w dziedzinie onkologii lub hematologii. Dawkowanie odnosi się do rzeczywistej lub należnej masy ciała pacjenta, wybierając tę, która jest mniejsza.

W leczeniu CML hydroksykarbamid jest zwykle podawany w dawce początkowej 40 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę w zależności od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50 % (20 mg/kg mc.), gdy liczba krwinek białych spadnie do wartości mniejszej niż 20 x 10^9/L. Dawkę dobiera się indywidualnie, tak aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie 5 – 10 x 10^9/L. Dawkę hydroksykarbamidu należy zmniejszyć, jeśli liczba białych krwinek jest mniejsza niż 5 x 10^9/L i zwiększyć, jeśli liczba białych krwinek jest większa niż 10 x 10^9/L.
Jeśli liczba krwinek białych jest mniejsza niż 2,5 x 10^9/L lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 x 10^9/L, leczenie należy przerwać, aż do uzyskania wzrostu tych wartości do wartości bliskich prawidłowym.

Wystarczający czas do uzyskania przeciwnowotworowego działania produktu wynosi 6 tygodni. Leczenie należy przerwać na czas nieokreślony, jeśli obserwuje się znamienny rozwój choroby. Jeśli pacjent reaguje istotnie pozytywnie na leczenie, leczenie może być kontynuowane przez czas nieokreślony.

Leczenie samoistnej nadpłytkowości rozpoczyna się zwykle od dawki 15 mg/kg mc. na dobę i modyfikuje tak, aby utrzymać liczbę płytek krwi poniżej 600 x 10^9/L, a liczbę białych krwinek powyżej 4 x 10^9/L.

Leczenie czerwienicy prawdziwej rozpoczyna się od dawki 15 – 20 mg/kg mc. na dobę. Dawkę hydroksykarbamidu należy dostosować indywidualnie, tak aby wartości hematokrytu utrzymywały się poniżej 45 %, a liczba płytek krwi była mniejsza niż 400 x 10^9/L. U większości pacjentów można to osiągnąć, podając stale hydroksykarbamid w przeciętnej dawce 500 do 1 000 mg na dobę.
Jeśli wartości hematokrytu i liczba płytek krwi mogą być zadowalająco kontrolowane, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony.

Dzieci i młodzież
Choroby te rzadko występują u dzieci, dlatego dawkowanie dla tej grupy wiekowej nie zostało ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w wieku podeszłym mogą być bardziej wrażliwi na działanie hydroksykarbamidu i mogą wymagać mniejszych dawek.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby
Brak danych. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4.).

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, nie dopuszczając do ich rozpadnięcia w ustach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na produkt leczniczy Hydroxyurea medac.
- Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukocytopenia (< 2,5 x 10^9 krwinek białych/L), małopłytkowość (< 100 x 10^9 płytek krwi/L) lub ciężka niedokrwistość.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna
Leczenie hydroksykarbamidem może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego z leukopenią, jako pierwszym i najczęściej występującym objawem. Trombocytopenia i niedokrwistość występują nie tak często i rzadko bez wcześniejszej leukopenii. Badanie stężenia hemoglobiny, całkowitej liczby białych krwinek oraz liczby płytek krwi należy przeprowadzać regularnie, również po ustaleniu indywidualnej, optymalnej dawki. Częstość badań kontrolnych należy określać indywidualnie, ale zazwyczaj raz na tydzień. Jeśli liczba krwinek białych jest mniejsza niż 2,5 x 10^9/L lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 x 10^9/L, leczenie należy przerwać, aż do wzrostu tych wartości do wartości bliskich prawidłowym (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia niedokrwistości przed lub w trakcie leczenia, należy podać, jeśli to konieczne, czerwone krwinki.
Samoistnie ustępująca erytropoeza megaloblastyczna jest często obserwowana na początku leczenia hydroksykarbamidem. Zmiany morfologiczne przypominają zmiany w niedokrwistości złośliwej, ale nie są zależne od niedoboru witaminy B_{12} ani kwasu foliowego. Zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem z powodu chorób mieloproliferacyjnych. U pacjentów, u których wystąpi ciężka niedokrwistość, należy wykonać badania laboratoryjne wykrywające hemolizę. Jeśli zostanie ustalone rozpoznanie niedokrwistości hemolitycznej, hydroksykarbamid należy odstawić.

Monitorowanie w trakcie leczenia
W czasie terapii produktem leczniczym Hydroxyurea medac należy często kontrolować liczbę komórek krwi, jak również parametry określające czynność wątroby i nerek.
Doświadczenia w stosowaniu hydroksykarbamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby są ograniczone, dlatego należy zachować szczególną ostrożność u tych pacjentów, szczególnie na początku leczenia.

Wtórna białaczka
U pacjentów przyjmujących długotrwale hydroksykarbamid w chorobach rozrostowych szpiku, takich jak: samoistna nadpłytkowość i czerwienica prawdziwa, może się rozwinąć wtórna białaczka. Związek z leczeniem lub chorobą podstawową jest aktualnie nieznany.

Rak skóry
U pacjentów długotrwale przyjmujących hydroksykarbamid notowano występowanie raka skóry. Należy doradzać pacjentom, aby chronili skórę przed działaniem promieni słonecznych. Ponadto podczas i po zakończeniu leczenia hydroksykarbamidem pacjenci powinni samodzielnie kontrolować skórę, a podczas rutynowych wizyt kontrolnych należy ich poddawać badaniom przesiewowym w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych.

Owrzodzenia nóg
Hydroksykarbamid może prowadzić do powstawania bolesnych owrzodzeń nóg, zwykle trudnych do leczenia i wymagających przerwania leczenia. Odstawienie hydroksykarbamidu zwykle prowadzi do powolnego wygojenia wrzodów w ciągu kilku tygodni.

Toksyczność związana z zapaleniem naczyń
U pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi w trakcie leczenia hydroksykarbamidem wystąpiła toksyczność związana z zapaleniem naczyń skóry, w tym owrzodzenia i zgorzel w wyniku zapalenia naczyń. Ryzyko toksyczności w wyniku zapalenia naczyń jest zwiększone u pacjentów otrzymujących obecnie lub w przeszłości leczenie interferonem. Z uwagi na potencjalnie ciężkie objawy kliniczne owrzodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń skóry zgłaszane u pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną, hydroksykarbamid należy odstawić w przypadku wystąpienia owrzodzeń wywołanych zapaleniem naczyń skóry i należy rozpocząć leczenie innymi cytoredukcyjnymi produktami leczniczymi.

Śródmiąższowa choroba płuc
U pacjentów leczonych na mieloproliferacyjne nowotwory złośliwe notowano przypadki chorób śródmiąższowych płuc, w tym włóknienia płuc, nacieku płuc, zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych i alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, mogące prowadzić do zgonu. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy go ściśle obserwować, badać i odpowiednio leczyć. Niezwłoczne odstawienie hydroksykarbamidu i zastosowanie kortykosteroidów wydaje się sprzyjać ustąpieniu objawów ze strony płuc (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy
Należy pamiętać o możliwości zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy, co powoduje rozwój dny moczanowej lub w najgorszym przypadku nefropatii spowodowanej przez kwas moczowy, u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem, szczególnie w przypadku stosowania go z innymi lekami cytotoksycznymi. Dlatego ważne jest regularne monitorowanie stężenia kwasu moczowego. Pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjmowania dużej ilości płynów w trakcie leczenia.

Zakłócanie działania systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy
Hydroksykarbamid może fałszywie zawyżać wyniki pomiaru stężenia glukozy z czujnika niektórych systemów ciągłego monitorowania glikemii (CGM, ang. continuous glucose monitoring), co może prowadzić do hipoglikemii, jeśli dawkowanie insuliny opiera się na wynikach pomiaru stężenia glukozy z czujnika.

Jeżeli systemy CGM mają być stosowane równocześnie z leczeniem hydroksykarbamidem, należy skonsultować się z lekarzem przepisującym CGM w sprawie konieczności rozważenia alternatywnych metod monitorowania stężenia glukozy.

Inhibitory odwrotnej transkryptazy
Podanie skojarzone hydroksykarbamidu i inhibitorów odwrotnej transkryptazy nukleotydowej (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych NRTI (patrz punkt 4.5).

Płodność
Hydroksykarbamid może wykazywać działanie genotoksyczne, dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie terapii hydroksykarbamidem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości przechowania spermy pobranej przed rozpoczęciem leczenia.

Produktu leczniczego Hydroxyurea medac nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania hydroksykarbamidu (patrz punkt 4.6).

Szczepienia
Jednoczesne stosowanie produktu Hydroxyurea medac ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy może nasilać replikację wirusa ze szczepionki i (lub) niektóre z jego działań niepożądanych, ponieważ hydroksykarbamid może osłabiać prawidłowe mechanizmy obronne organizmu. Podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Hydroxyurea medac może spowodować ciężką infekcję. Reakcja przeciwciał pacjenta na szczepionkę może być osłabiona. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy od zakończenia leczenia oraz do czasu uzyskania indywidualnej porady specjalisty (patrz punkt 4.5).

Laktoza
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczy i inne rodzaje interakcji

Hydroksykarbamid należy podawać z ostrożnością pacjentom leczonym aktualnie lub uprzednio lekami przeciwnowotworowymi lub napromienianiem. W takich przypadkach pacjenci są bardziej narażeni na wystąpienie zahamowania czynności szpiku kostnego, podrażnienia błony śluzowej żołądka i zapalenia błony śluzowej (o większym nasileniu, z większą częstością występowania). Dodatkowo nasilenie objawów rumienia może wystąpić u pacjentów napromienianych w trakcie leczenia hydroksykarbamidem lub przed rozpoczęciem leczenia.

Badania *in-vitro* wykazały zdolność hydroksykarbamidu do nasilania działania cytotoksycznego zarówno ara-C (arabinozydu cytozyny) jak i fluoropirymidyn.

Hydroksykarbamid może zwiększać antyretrowirusową aktywność inhibitorów odwrotnej transkryptazy nukleotydowej, takich jak didanozyna i stawudyna. Hydroksykarbamid hamuje syntezę HIV DNA i replikację HIV poprzez zmniejszanie liczby deoksynukleotydów wewnątrzkomórkowych. U pacjentów leczonych hydroksykarbamidem w skojarzeniu z dydanozyną, stawudyną i indynawirem w badaniu ACTG 5025 stwierdzono medianę zmniejszenia liczby komórek CD4 o około 100/mm^3.Hydroksykarbamid może również wzmagać potencjalne działania niepożądane inhibitorów odwrotnej transkryptazy nukleotydowej, takie jak hepatotoksyczność, zapalenie trzustki i neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.8).

Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych
W opublikowanym badaniu zaobserwowano zwiększenie stężenia mocznika, kwasu moczowego (5-9%) oraz kwasu mlekowego (6–11%) mierzonych w badaniach laboratoryjnych za pomocą testu enzymatycznego w warunkach *in vitro* w obecności hydroksykarbamid (0,1–1 mM), co sugeruje wpływ na wyniki analiz laboratoryjnych. Kliniczne znaczenie wyników tego badania nie jest znane.

Szczepienia
W przypadku jednoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej lub prowadzącej do zgonu infekcji. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet
Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne hydroksykarbamidu (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie terapii hydroksykarbamidem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji i niepłodzenie dziecka podczas przyjmowania hydroksykarbamidu i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża
Hydroksykarbamid jest silnym czynnikiem mutagennym. Badania na zwierzętach pokazują zwiększenie liczby wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Hydroxyurea medac nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania hydroksykarbamidu.
Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy zaproponować jej skorzystanie z możliwości badań genetycznych.
Hydroksykarbamid przenika barierę łożyskową.

Karmienie piersią
Hydroksykarbamid przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wywołania przez hydroksykarbamid ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Hydroxyurea medac, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Płodność
Hydroksykarbamid może wykazywać działanie genotoksyczne. Jeśli pacjentka/pacjent planują potomstwo po zakończeniu leczenia, należy ich skierować na badania genetyczne.
Mężczyźni powinni zostać poinformowani o możliwości przechowania spermy pobranej przed rozpoczęciem leczenia. Leczenie może mieć wpływ na płodność u mężczyzn. Bardzo często obserwowano odwracalną oligospermię i azoospermię.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zdolność reagowania może być upośledzona w czasie leczenia produktem leczniczym Hydroxyurea medac. Należy brać to pod uwagę, gdy wymagana jest wzmożona koncentracja, np. do kierowania samochodem.

4.8 Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, ale rzadko wymagają zmniejszenia dawki i przerwania leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych została opisana według następującego schematu: Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**Rzadko** zgorzel
Nowotwory łagodne i złośliwe (łącznie z torbielami i polipami)	**Często** rak skóry (rak płaskonabłonkowy, rak podstawnokomórkowy)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**Bardzo często** zahamowanie czynności szpiku kostnego, zmniejszenie liczby limfocytów CD4, leukocytopenia, niedokrwistość, małopłytkowość **Często** megaloblastoza **Częstość nieznana** niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	**Rzadko** reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Bardzo często** brak łaknienia **Rzadko** zespół rozpadu guza **Częstość nieznana** hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	**Często** omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	**Często** neuropatia obwodowa[1], senność, zaburzenia neurologiczne, w tym bóle głowy, zawroty głowy i drgawki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Często** zwłóknienie płuc, obrzęk płuc, ostre reakcje płucne w postaci rozlanych nacieków płucnych, gorączka i duszność, **Częstość nieznana** choroby śródmiąższowe płuc, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	**Bardzo często** zapalenie trzustki[1], nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, uczucie dyskomfortu w żołądku, niestrawność, ból brzucha, melena
Zaburzenia wątroby i dróg	**Często**

żółciowych	hepatotoksyczność[1], zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestaza, zapalenie wątroby **Niezbyt często** zwiększenie stężenia bilirubiny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Bardzo często** owrzodzenia skóry (zwłaszcza owrzodzenia nóg), zapalenie naczyń krwionośnych skóry, świąd, fioletowe grudki, zmiany skórne podobne do zapalenia skórno-mięśniowego, łysienie, wysypka grudkowo-plamkowa, łuszczenie się skóry, zanik skóry, rumień (np. rumień twarzy, rumień akralny), przebarwienia skórne, zaburzenia paznokci (np. pigmentacja paznokci, zanik paznokci **Niezbyt często** rogowacenie słoneczne **Bardzo rzadko** toczeń rumieniowaty układowy i skórny **Częstość nieznana** suchość skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**Bardzo często** bolesne oddawanie moczu, przejściowe zaburzenie czynności kanalików nerkowych z towarzyszącym zwiekszeniem stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy **Bardzo rzadko** zaburzenie czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	**Bardzo często** azoospermia, oligospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** gorączka polekowa, astenia, dreszcze, złe samopoczucie
[1] Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (zakończonego oraz nie zakończonego zgonem), hepatotoksyczności oraz ciężkiej neuropatii obwodowej u pacjentów zarażonych HIV, którzy otrzymywali hydroksykarbamid w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi, zwłaszcza z dydanozyną w połączeniu ze stawudyną.	

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
U pacjentów przyjmujących przewlekle hydroksykarbamid w chorobach rozrostowych szpiku, takich jak: czerwienica prawdziwa i samoistna nadpłytkowość, może się rozwinąć wtórna białaczka. Związek z leczeniem lub chorobą podstawową jest aktualnie nieznany.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
W czasie terapii hydroksykarbamidem może wystąpić megaloblastoza, która nie reaguje na leczenie kwasem foliowym czy witaminą B_{12}.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego ustępuje jednak, gdy leczenie zostanie przerwane. Hydroksykarbamid może zmniejszać stężenie żelaza w surowicy krwi i wykorzystanie żelaza przez krwinki czerwone. Nie zmienia to jednak czasu przeżycia krwinek czerwonych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości: Wysoka gorączka (>39°C), wymagająca hospitalizacji, w niektórych przypadkach zgłaszana była jednocześnie z objawami żołądkowo-jelitowymi, płucnymi, mięśniowo-szkieletowymi, wątroby i dróg żółciowych, dermatologicznymi lub sercowo-naczyniowymi. Początek występował zazwyczaj w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępował niezwłocznie po odstawieniu hydroksykarbamidu. Po ponownym podaniu gorączka wystąpiła ponownie w ciągu 24 godzin.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Po wprowadzeniu hydroksykarbamidu do obrotu obserwowano przypadki hiponatremii.

Zaburzenia żołądka i jelit
Ciężkie zaburzenia żołądkowe (nudności, wymioty, brak łaknienia) wynikające ze skojarzonego leczenia hydroksykarbamidem i napromienianiem można zwykle złagodzić przez tymczasowe przerwanie podawania hydroksykarbamidu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Hydroksykarbamid może nasilać stan zapalny błon śluzowych, będących działaniem niepożądanym napromieniania. Może to wywoływać rumień i przebarwienia („reakcja przypomnienia") uprzednio napromienianych tkanek. Obserwowano rumień, zanik skóry i paznokci, łuszczenie się skóry, fioletowe grudki i wypadanie włosów, grzybicopochodne zmiany skóry, rogowacenie promieniste, owrzodzenia skóry (zwłaszcza owrzodzenie nóg), zapalenie naczyń skóry, świąd, przebarwienie skóry i paznokci i suchość skóry po latach długotrwałego codziennego leczenia podtrzymującego hydroksykarbamidem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C , PL-02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, którzy przyjęli wielokrotną dawkę dobową, obserwowano ostre śluzówkowo-skórne objawy. Obserwowano także: bolesność, fioletowe grudki, obrzęk na dłoniach i podeszwach stóp, prowadzące do złuszczania się skóry, ogólne przebarwienie skóry i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.
Natychmiastowe leczenie obejmuje płukanie żołądka, z następowym zastosowaniem środków podtrzymujących czynności życiowe i monitorowaniem układu krwiotwórczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, kod ATC: L 01X X05

Mechanizm działania
Dokładny mechanizm działania hydroksykarbamidu nie jest znany. Najważniejszym skutkiem działania hydroksykarbamidu wydaje się blokowanie kompleksu reduktazy rybonukleotydowej, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA. Odporność komórkowa jest zazwyczaj powodowana przez zwiększenie stężenia reduktazy rybonukleotydowej w wyniku amplifikacji genu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Dane dotyczące farmakokinetyki są ograniczone. Hydroksykarbamid dobrze się wchłania, a biodostępność po podaniu doustnym jest całkowita. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu około 0,5 do 2 godzin.

Dystrybucja
Hydroksykarbamid przechodzi przez barierę krew-mózg.

Metabolizm
Nie badano dokładnie metabolizmu hydroksykarbamidu u ludzi.

Eliminacja
Hydroksykarbamid jest wydalany częściowo przez nerki. Udział tej drogi wydalania w całkowitym procesie eliminacji hydroksykarbamidu jest niejasny, ponieważ frakcje podanej dawki odzyskiwane w moczu różniły się od 9 do 95%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przy podaniu wielokrotnym
Uszkodzenie szpiku kostnego, zanik grudek limfatycznych w śledzionie i zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita cienkiego i grubego są toksycznymi efektami, które obserwowano w badaniach na zwierzętach. Potencjalne ryzyko wystąpienia podobnych działań u ludzi musi być brane pod uwagę.

Toksyczny wpływ na zdolność do rozrodu
U wielu gatunków, włączając szczura, mysz i królika, wykazano wpływ teratogenny hydroksykarbamidu. Obserwowano ogromną różnorodność skutków teratogennych: duży procent obumarłych zarodków, wady rozwojowe kończyn, zaburzenia układu nerwowego i nawet wpływ na zachowanie się.
Dodatkowo, hydroksykarbamid po wielokrotnym podaniu hamuje spermatogenezę i ruchliwość plemników u myszy.

Toksyczny wpływ na materiał genetyczny
Hydroksykarbamid wykazał właściwości mutagenne w powszechnie wykonywanych testach *in vivo* i *in vitro*.

Rakotwórczość
Przedkliniczne dane dotyczące potencjalnego wpływu rakotwórczego hydroksykarbamidu są skromne. 12-miesięczne badanie na myszach, w którym badano występowanie guzów płuc, nie wykazało żadnych potencjalnych właściwości rakotwórczych hydroksykarbamidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Wapnia cytrynian
Cytrynian dwusodowy
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

Osłonka kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium i PVC/PVCD przyciemniany dwutlenkiem tytanu.

Wielkość opakowań: 50 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać przepisów dotyczących użytkowania i usuwania leków przeciwnowotworowych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 9449

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2024