

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxycarbamid Teva, 500 mg, kapsułki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 500 mg hydroksykarbamidu (*Hydroxycarbamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: czerwień koszenilowa (E 124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

Kapsułki mają kształt cylindryczny z zaokrąglonymi brzegami. Wieczko kapsułki jest koloru zielonego, korpus - jasnoróżowego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne takie, jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- zwłóknienie szpiku (osteomielifibroza).

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa:

W zapobieganiu nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń, w tym ostrego zespołu płucnego, u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała  $\geq 33$  kg z objawową niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Przewlekła białaczka szpikowa

W leczeniu początkowym hydroksykarbamid stosuje się zwykle w dawce dobowej 40 mg/kg masy ciała (mc.), zależnie od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50 % (20 mg/kg mc. na dobę), gdy liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $20 \times 10^9/L$ . Dawka jest wówczas dostosowywana indywidualnie tak, aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie 5 do  $10 \times 10^9/L$ . Dawkę hydroksykarbamid należy zmniejszyć, jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $5 \times 10^9/L$ , i zwiększyć, jeżeli liczba białych krwinek jest większa niż  $10 \times 10^9/L$ . Jeżeli liczba białych krwinek jest mniejsza niż  $2,5 \times 10^9/L$  albo liczba płytek krwi jest mniejsza niż  $100 \times 10^9/L$ , leczenie należy przerwać, aż nastąpi zwiększenie ich liczby do wartości bliskich prawidłowym.

Odpowiedni okres próbny dla oceny przeciwnowotworowego działania hydroksykarbamid wynosi sześć tygodni. W przypadku znaczącego postępu choroby, leczenie hydroksykarbamidem należy przerwać. Jeśli występuje znacząca reakcja kliniczna, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony.

### Nadpłytkowość

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

### Czerwieńca prawdziwa

Leczenie czerwonicy prawdziwej należy rozpocząć od dawki dobowej 15-20 mg/kg mc. Dawkę hydroksykarbamidu należy dostosować indywidualnie, aby wartość hematokrytu utrzymywać poniżej 45 %, a liczbę płytek krwi poniżej  $400 \times 10^9/L$ . U większości pacjentów można to osiągnąć, stosując hydroksykarbamid w terapii ciągłej w przeciętnej dawce od 500 do 1000 mg na dobę. Jeżeli wartość hematokrytu i liczbę płytek krwi można dostatecznie kontrolować, terapię należy kontynuować przez czas nieokreślony.

### Osteomielifibroza

W leczeniu stosuje się dawkę 5 do 20 mg/kg mc. na dobę w leczeniu początkowym, 10 mg/kg mc. na dobę w leczeniu podtrzymującym.

### *Dzieci i młodzież*

Z uwagi na rzadkie występowanie tego typu stanów chorobowych u dzieci, nie ustalono schematu dawkowania w tej grupie wiekowej.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać większą wrażliwość na działanie hydroksykarbamidu; w takim przypadku należy zastosować u nich mniejsze dawki.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby*

Brak danych na ten temat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.4).

### UWAGA:

Zaleca się przerwanie leczenia hydroksykarbamidem, jeżeli liczba białych krwinek będzie mniejsza niż  $2,5 \times 10^9/L$  lub liczba płytek krwi będzie mniejsza niż  $100 \times 10^9/L$ .

Działanie hydroksykarbamidu hamujące czynność szpiku kostnego ustępuje po zaprzestaniu podawania leku.

### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Leczenie powinien wdrożyć lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

### Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku powyżej 2 lat

Dawkowanie należy uzależnić od masy ciała pacjenta (mc.).

Dawka początkowa hydroksykarbamidu wynosi 15 mg/kg mc.; standardowa dawka mieści się w zakresie 15 do 30 mg/kg mc. na dobę.

Dawkę hydroksykarbamidu należy pozostawić bez zmian tak długo, jak u pacjenta występuje odpowiedź na leczenie klinicznie lub hematologicznie (np. zwiększenie stężenia hemoglobiny płodowej [HbF], średniej objętości krwinki czerwonej [MCV], liczby neutrofilii).

W razie braku odpowiedzi (ponowne wystąpienie przełomów lub niezmnieszenie się ich częstości występowania) dawkę dobową można stopniowo zwiększać co 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę.

W wyjątkowych okolicznościach uzasadniona może być maksymalna dawka 35 mg/kg mc. na dobę przy zapewnieniu ścisłej kontroli hematologicznej.

Jeżeli w ciągu 3-6 miesięcy pacjent nadal nie odpowiada na leczenie maksymalną dawką hydroksykarbamidu (35 mg/kg mc. na dobę), należy rozważyć trwałe odstawienie produktu leczniczego. Jeśli liczba krwinek znajduje się w zakresie toksyczności, hydroksykarbamid należy przejściowo odstawić do chwili, gdy liczba krwinek powróci do normy. Normalizacja hematologiczna

zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni. Następnie leczenie można wznowić przy mniejszej dawce. Dawkę hydroksycarbamid można później zwiększać przy ścisłej kontroli hematologicznej. Nie należy podejmować próby stosowania dawki wywołującej toksyczność hematologiczną więcej niż dwukrotnie.

Zakres toksyczności można scharakteryzować następującymi wynikami badań krwi:

Neutrofile < 2 000/mm<sup>3</sup>

Płytki krwi < 80 000/mm<sup>3</sup>

Hemoglobina < 4,5 g/dL

Retykulocyty < 80 000/mm<sup>3</sup>, jeśli stężenie hemoglobiny < 9 g/dL

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 33 kg możliwe jest rozpoczęcie leczenia jednym z dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających hydroksycarbamid o mniejszej mocy, zarejestrowanych do stosowania w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku powyżej 2 lat.

Dla dzieci, które nie umieją połykać kapsułek, zaleca się podawanie hydroksycarbamid w innej postaci farmaceutycznej.

U osób dorosłych, które nie mają problemów z przełykaniem, odpowiednie i dogodniejsze mogą być stałe, doustne postaci farmaceutyczne.

Dostępne są długofalowe dane dotyczące długotrwałego stosowania hydroksycarbamid u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową dla dzieci i młodzieży; obserwację prowadzono przez 12 lat u dzieci i młodzieży oraz ponad 13 lat u dorosłych. Obecnie nie wiadomo, jak długo należy leczyć pacjentów hydroksycarbamidem. Długość leczenia ustala lekarz prowadzący na podstawie oceny stanu klinicznego i hematologicznego konkretnego pacjenta.

*Szczególne populacje*

*Dzieci w wieku do 2 lat*

Z uwagi na niewielką ilość danych długoterminowych dotyczących leczenia hydroksycarbamidem dzieci w wieku do 2 lat, w tej grupie pacjentów nie ustalono schematów dawkowania, dlatego w tej populacji nie zaleca się leczenia hydroksycarbamidem.

*Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva, ponieważ wydalanie przez nerki stanowi główną drogę eliminacji leku. U pacjentów z klirens kreatyniny  $\leq 60$  ml/min początkową dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć o 50%. W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi. Produktu leczniczego Hydroxycarbamid Teva nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma dostępnych danych wskazujących na określoną modyfikację dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi. Ze względów bezpieczeństwa, produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie zależy od rodzaju choroby będącej wskazaniem do stosowania produktu leczniczego. Dawkę produktu leczniczego ustala się na podstawie aktualnej masy ciała albo masy należnej, jeżeli aktualna masa jest mniejsza.

Kapsułki należy połykać w całości, nie dopuszczając do ich rozpadu w jamie ustnej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1;

- ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia (poniżej  $2,5 \times 10^9/L$ ), trombocytopenia (poniżej  $100 \times 10^9/l$ ) lub ciężka niedokrwistość;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Child-Pugha);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30 \text{ mL/min}$ );
- ciąża i okres karmienia piersią.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy regularnie kontrolować:

- parametry krwi obwodowej (morfologia, liczba krwinek białych, liczba płytek krwi, obraz odsetkowy),
- parametry czynności nerek (stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego, diurezę),
- stężenie kwasu moczowego we krwi,
- parametry czynności wątroby.

Wymienione wskaźniki należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia oraz powtarzać w trakcie leczenia hydroksykarbamidem. Stężenie hemoglobiny, całkowitą liczbę leukocytów i płytek krwi należy oznaczać przynajmniej raz w tygodniu. Jeżeli liczba krwinek białych zmniejszy się poniżej  $2,5 \times 10^9/L$  lub liczba płytek krwi poniżej  $100 \times 10^9/L$ , leczenie należy przerwać do czasu, kiedy nastąpi zwiększenie ich liczby do wartości bliskich prawidłowym.

W przypadku ciężkiej niedokrwistości przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia należy wyrównać ją, przetaczając pełną krew.

Na początku leczenia mogą wystąpić zaburzenia erytropoezy (wytwarzanie erytrocytów megaloblastycznych). Zmiany morfologiczne mogą być podobne, jak w niedokrwistości złośliwej, ale nie są związane z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> 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.

Hydroksykarbamid może także opóźnić klirens osoczowy żelaza i zmniejszać jego wykorzystywanie przez erytrocyty, ale nie zmienia to czasu życia krwinek czerwonych.

Hydroksykarbamid należy ostrożnie stosować u pacjentów po radioterapii, po przeprowadzonej wcześniej chemioterapii, u pacjentów z nowotworami nerek, a zwłaszcza z niewydolnością nerek i wątroby. Doświadczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby są ograniczone, dlatego lecząc takie osoby należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

Leczenie hydroksykarbamidem powoduje wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi (zaleca się wtedy podawanie allopurinolu, nawadnianie, ewentualnie alkalizację moczu). W białaczkach i chłoniakach na początku leczenia obserwuje się szybkie narastanie stężenia kwasu moczowego. Należy kontrolować stężenie kwasu moczowego i intensywnie nawadniać pacjenta.

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksykarbamidem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksykarbamidem.

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.

Hydroksykarbamid może wywołać bolesne owrzodzenia kończyn dolnych, które są na ogół trudne do leczenia i wymagają przerwania terapii. Przerwanie podawania hydroksykarbamidu prowadzi przeważnie do ustąpienia owrzodzeń w ciągu kilku tygodni.

Może wystąpić zaostrzenie rumienia spowodowanego wcześniejszym lub jednoczesnym napromienianiem.

W skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) hydroksykarbamid może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych NRTI. Dlatego hydroksykarbamid nie należy stosować w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi (didanozyna, stawudyna) u pacjentów z zakażeniem HIV, gdyż może być przyczyną niepowodzenia kuracji i zwiększać działania toksyczne. Stwierdzono przypadki ostrego zapalenia trzustki, uszkodzenia lub niewydolność wątroby, prowadzące niekiedy do zgonu, a także obwodową neuropatię (patrz punkt 4.5).

Hydroksykarbamid może wykazywać działanie genotoksyczne. Dlatego pacjentom poddawanym leczeniu tym produktem leczniczym zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych podczas trwania terapii oraz przez co najmniej 3 miesiące po jej zakończeniu. Pacjentów należy poinformować o możliwości zabezpieczenia nasienia (mężczyźni) lub komórek jajowych (kobiety) przed rozpoczęciem terapii.

#### Zaburzenia układu oddechowego

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).

#### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva wymaga ścisłej kontroli klinicznej. Przed rozpoczęciem leczenia i wielokrotnie w trakcie leczenia należy badać wszystkie parametry hematologiczne, a także czynność nerek i wątroby. Należy wykonywać pełną morfologię krwi co dwa tygodnie na początku leczenia (tzn. przez pierwsze dwa miesiące) oraz w przypadku stosowania dobowej dawki hydroksykarbamidu 35 mg/kg mc. Pacjentów, u których stabilny stan występuje po mniejszych dawkach, należy kontrolować co 2 miesiące.

Leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Teva należy przerwać, jeśli nastąpi znaczące zahamowanie czynności szpiku kostnego. Pierwszym i najczęstszym objawem supresji hematologicznej jest na ogół neutropenia. Małopłytkowość i niedokrwistość występują rzadziej i są rzadko obserwowane bez poprzedzającej je neutropenii. Po odstawieniu leczenia zwykle następuje szybki powrót do normy po zahamowaniu czynności szpiku kostnego. Leczenie hydroksykarbamidem można następnie wznowić przy nieco mniejszej dawce (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania hydroksykarbamidu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dlatego produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z owrzodzeniami kończyn dolnych produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva należy stosować z zachowaniem ostrożności. Takie owrzodzenia są częstym powikłaniem niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, ale odnotowywano je również u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem. 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. Toksyczność w wyniku zapalenia naczyń najczęściej zgłaszano u pacjentów leczonych

obecnie lub w przeszłości interferonem. Z uwagi na potencjalnie ciężkie objawy kliniczne owrzodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń skóry zgłaszane u pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną, hydroksykarbamid należy odstawić i (lub) zmniejszyć jego dawkę w przypadku wystąpienia owrzodzeń wywołanych zapaleniem naczyń skóry. Rzadko owrzodzenia są wywołane przez leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń.

Zaleca się ciągłą obserwację wzrostu dzieci i młodzieży, poddawanych leczeniu.

Hydroksykarbamid powoduje makrocytozę, która może maskować przypadkowe powstanie niedoboru kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>. Zaleca się profilaktyczne podawanie kwasu foliowego.

Hydroksykarbamid wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne w wielu różnych układach testowych. Przypuszcza się, że hydroksykarbamid jest transgatunkowym czynnikiem rakotwórczym. U pacjentów otrzymujących długotrwale hydroksykarbamid z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych, obserwowano wtórną białaczkę. Nie wiadomo, czy białaczka jest wtórnym efektem stosowania hydroksykarbamid, czy jest związana z chorobą podstawowa. U pacjentów stosujących długotrwale hydroksykarbamid odnotowano również przypadki występowania raka skóry.

Pacjenci i (lub) ich rodzice lub opiekunowie prawni muszą być w stanie przestrzegać zaleceń dotyczących podawania tego produktu leczniczego, kontroli i opieki nad pacjentem.

#### Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera czerwień koszenilową (E 124) i dlatego może powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie zaleca się podawania hydroksykarbamidu z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, ze względu na ryzyko rozwoju nefropatii moczanowej. Jeżeli konieczne jest zastosowanie terapii skojarzonej, zaleca się podawanie allopurynolu.

Nie należy stosować hydroksykarbamidu w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów z zakażeniem HIV. Podczas leczenia hydroksykarbamidem i didanozyną (w połączeniu ze stawudyną lub bez) u pacjentów zarażonych wirusem HIV zdarzały się przypadki ostrego zapalenia trzustki, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym. Po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów z HIV leczonych hydroksykarbamidem i lekami przeciwretrowirusowymi zgłaszano również występowanie uszkodzenia i niewydolności wątroby, stanowiące niekiedy zagrożenie życia. Przypadki zgonów spowodowanych niewydolnością wątroby zgłaszano najczęściej u pacjentów leczonych jednocześnie hydroksykarbamidem, didanozyną i stawudyną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących hydroksykarbamid i leki przeciwretrowirusowe, w tym didanozynę, także w połączeniu ze stawudyną, stwierdzano również przypadki neuropatii obwodowej, niekiedy ciężkiej (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych hydroksykarbamidem w skojarzeniu z didanozyną, stawudyną i indynawirem stwierdzono zmniejszenie liczby komórek CD4 (mediana około 100/mm<sup>3</sup>).

Działanie supresyjne hydroksykarbamidu na szpik kostny nasila się podczas jednoczesnego podawania innych leków hamujących czynność szpiku. Należy zachować ostrożność podczas podawania hydroksykarbamidu pacjentom przyjmującym jednocześnie lub uprzednio inne leki przeciwnowotworowe lub poddawanych napromienianiu, gdyż u takich pacjentów reakcje niepożądane mogą występować częściej i mieć cięższy przebieg, niż w przypadku stosowania samego hydroksykarbamid, innych leków przeciwnowotworowych lub napromieniania. W takich przypadkach działaniami niepożądanymi są głównie: zahamowanie czynności szpiku, podrażnienie żołądka i zapalenie błon śluzowych. Może dojść do zaostrzenia rumienia spowodowanego wcześniejszym lub jednoczesnym napromienianiem.

Jednoczesne stosowanie hydroksykarbamidu ze szczepionką zawierającą żywe wirusy może nasilać replikację wirusa ze szczepionki i (lub) może nasilić działanie niepożądane wirusa ze szczepionki, z powodu osłabienia normalnych mechanizmów obronnych organizmu w wyniku leczenia hydroksykarbamidem. Immunizacja z zastosowaniem szczepionki zawierającej żywe wirusy u pacjenta stosującego hydroksykarbamid może doprowadzić do ciężkich zakażeń. Na ogół odpowiedź

przeciwciał pacjenta na szczepionki będzie osłabiona. Leczenie produktem leczniczym i jednoczesną immunizację z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy należy zastosować tylko wówczas, gdy korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Leki wpływające na syntezę DNA, w tym hydroksykarbamid, są środkami potencjalnie mutagennymi. Hydroksykarbamid jest lekiem cytotoksycznym dlatego wywołuje działanie teratogenne u różnych gatunków zwierząt.

##### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W związku z genotoksycznym potencjałem hydroksykarbamidu (patrz punkt. 5.3) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia hydroksykarbamidem oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczne metody antykoncepcji, a także nie podejmowali decyzji o poczęciu dziecka podczas przyjmowania hydroksykarbamidu oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, niezwłocznie poinformowały lekarza prowadzącego w przypadku zajścia w ciążę.

Pacjenci planujący poczęcie powinni przerwać leczenie na 3 miesiące (mężczyźni) lub 6 miesięcy (kobiety) przed możliwym poczęciem. Ocenę stosunku ryzyka do korzyści należy przeprowadzić indywidualnie, rozważając ryzyko związane z leczeniem hydroksykarbamidem względem przedstawienia pacjenta na program transfuzji krwi.

##### Ciąża

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby zastosowań hydroksykarbamidu w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie leku na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/novorodka. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Pacjentów leczonych hydroksykarbamidem należy poinformować o teoretycznym ryzyku dla płodu.

Na podstawie ograniczonych dostępnych informacji, w przypadku narażenia na hydroksykarbamid pacjentek w ciąży lub w przypadku ciąży u partnerek pacjentów narażonych na hydroksykarbamid należy rozważyć ścisłą obserwację z przeprowadzeniem odpowiednich badań klinicznych, biologicznych i ultrasonograficznych.

##### Karmienie piersią

Hydroksykarbamid przenika do mleka ludzkiego, dlatego produkt leczniczy Hydroxycarbamid Teva jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Hydroksykarbamid może wykazywać działanie genotoksyczne, dlatego jeśli po zakończeniu leczenia hydroksykarbamidem pacjentka zamierza zajść w ciążę, wskazana jest konsultacja genetyczna. Pacjentów należy poinformować o możliwości zabezpieczenia nasienia u mężczyzn lub komórek jajowych u kobiet przed rozpoczęciem terapii.

Produkt leczniczy może wpływać na płodność u mężczyzn. Bardzo często obserwowano oligospermie i azospermie u mężczyzn, chociaż te zaburzenia związane są również z zasadniczą chorobą. Zmniejszenie płodności obserwowano u samców szczura (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Hydroksykarbamid może zaburzać sprawność psychofizyczną. Podczas leczenia hydroksykarbamidem

(szczególnie podczas stosowania dużych dawek) nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku jest działaniem niepożądanym, które powoduje konieczność zmniejszenia dawki. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, rzadko jednak wymagają one zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

*Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, a najpowszechniejszym jej objawem - neutropenia. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem toksycznym hydroksykarbamidu, które ulega ograniczeniu po zmniejszeniu dawki. Jeśli nie zostanie osiągnięta maksymalna tolerowana dawka, przejściowa mielotoksyczność występuje zwykle u mniej niż 10% pacjentów, podczas gdy przy maksymalnej tolerowanej dawce odwracalna supresja szpiku kostnego może wystąpić u ponad 50% pacjentów. Tych działań niepożądanych należy się spodziewać w oparciu o właściwości farmakologiczne hydroksykarbamidu. Stopniowe zwiększanie dawki może pomóc ograniczyć występujące działania niepożądane (patrz punkt 4.2). Dane kliniczne uzyskane od pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową nie wykazują dowodów niepożądanego wpływu hydroksykarbamidu na czynność wątroby i nerek.

Poniżej podano możliwe działania niepożądane hydroksykarbamidu w zależności od częstości występowania, z podziałem na narządy i układy, których dotyczą.

Częstość określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość nieznana: zakażenie parwowirusem B19

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

**Bardzo często:** zahamowanie czynności szpiku kostnego<sup>1</sup>, w tym neutropenia ( $< 2,0 \times 10^9/L$ ), retikulocytopenia ( $< 80 \times 10^9/L$ ), makrocytoza<sup>2</sup>

**Często:** leukopenia, zwiększona liczba megaloblastów, małopłytkowość ( $< 80 \times 10^9/L$ ), niedokrwistość (hemoglobina  $< 4,5$  g/dL)<sup>3</sup>

**Niezbyt często:** w trakcie leczenia hydroksykarbamidem może wystąpić megaloblastoza, niepoddająca się leczeniu kwasem foliowym ani witaminą B<sub>12</sub>

Częstość nieznana: niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

**Niezbyt często:** anoreksja

Zaburzenia układu nerwowego

**Rzadko:** bóle głowy, zawroty głowy, stany dezorientacji, omamy.

Zgłaszano przypadki występowania zaburzeń układu nerwowego, takich jak bóle głowy, zawroty głowy, dezorientacja, omamy i drgawki.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: krwawienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

**Rzadko:** ostre reakcje ze strony płuc w postaci rozlanych nacieków płucnych, duszności, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.



Częstość nieznana: choroby śródmiąższowe płuc

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, zaparcia

Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, anoreksja), będące rezultatem jednoczesnego leczenia hydroksykarbamidem i napromieniania, można zwykle kontrolować przerywając czasowo podawanie hydroksykarbamidu.

Niezbyt często: nudności, wymioty

Częstość nieznana: wrzód przewodu pokarmowego

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka grudkowo-plamkowa, rumień twarzy, rumień dłoni i stóp

Rzadko: wypadanie włosów

Bardzo rzadko: zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, przebarwienia lub zmiany zanikowe skóry i paznokci, owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd, rogowacenie, rak skóry (płaskokomórkowy, podstawnokomórkowy), sinoczerwone grudki, łuszczenie się skóry, toczeń rumieniowaty układowy i skórny

Częstość nieznana: suchość skóry

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: przemijające zaburzenie czynności kanalików nerkowych, któremu towarzyszy zwiększenie stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy.

Rzadko: utrudnione i bolesne oddawanie moczu

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: oligospermia, azospermia<sup>4</sup>

Częstość nieznana: brak miesiączki

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zapalenie jamy ustnej, gorączka polekowa, dreszcze, złe samopoczucie

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

#### Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: ciężka hipomagnezemia, zwiększenie masy ciała<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Normalizacja hematologiczna zwykle następuje w ciągu dwóch tygodni od odstawienia hydroksykarbamidu

<sup>2</sup> Makrocytoza wywoływana przez hydroksykarbamid nie jest zależna od witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego.

<sup>3</sup> Głównie z powodu zakażenia parwowirusem lub sekwestracji śledziony.

<sup>4</sup> Oligospermia i azospermia są na ogół odwracalne, ale należy je uwzględnić w przypadku planowania ojcostwa (patrz punkt 5.3). Te zaburzenia są również związane z pierwotną chorobą.

<sup>5</sup> Może być skutkiem poprawy ogólnego stanu pacjenta

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksykarbamidem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksykarbamidem.

Hydroksykarbamid może obniżać klirens żelaza w osoczu i wykorzystanie żelaza przez erytrocyty. Jednakże nie wydaje się wpływać na zmianę czasu przeżycia krwinek czerwonych.

Duże dawki leku mogą wywoływać umiarkowaną senność.

Hydroksykarbamid może zaostrzyć stan zapalny błon śluzowych, będący efektem wtórnym

napromieniania. Może spowodować nawrót rumienia i przebarwień we wcześniej napromienianych tkankach. W odosobnionych przypadkach, po wieloletniej codziennej terapii podtrzymującej hydroksykarbamidem zaobserwowano występowanie rumienia, zmian zanikowych skóry i paznokci, łuszczenie się skóry, sinoczerwone grudki, łysienie, zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, rogowacenie, raka skóry (płaskokomórkowego, podstawnokomórkowego), owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd i przebarwienia skóry i paznokci.

#### 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, 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 przyjmujących dawki hydroksykarbamidu kilkakrotnie większe od zalecanych zaobserwowano ostre objawy śluzówkowo-skórne. Mogą wystąpić: bolesność, sinoczerwony rumień, obrzęk dłoni i podeszew stóp, po którym następuje łuszczenie się skóry rąk i stóp, nasilone uogólnione przebarwienia skóry oraz zapalenie jamy ustnej.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano neutropenię w odosobnionych przypadkach przedawkowania hydroksykarbamidu (1,43 razy i 8,57 razy powyżej maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 35 mg/kg mc. na dobę). Z uwagi na możliwość opóźnienia normalizacji stanu, zaleca się kontrolowanie parametrów krwi przez kilka tygodni po przedawkowaniu.

Leczenie doraźne polega na płukaniu żołądka, a następnie wdrożeniu leczenia podtrzymującego i kontrolowaniu czynności układu krwiotwórczego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe.  
Kod ATC: L01 XX 05

Hydroksykarbamid jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Lek powoduje zatrzymanie wzrostu komórek w interfazie G<sub>1</sub>-S, co jest korzystne dla prowadzonej równocześnie radioterapii, gdyż wrażliwość komórek nowotworowych w fazie G<sub>1</sub> na napromienianie jest zwiększona.

Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej - enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do dezoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Lek także bezpośrednio uszkadza DNA, jako inhibitor odbudowy DNA.

Jednoczesne zastosowanie hydroksykarbamidu i arabinozydu cytozyny u pacjentów z chłoniakami złośliwymi, dotąd opornymi na leczenie, powoduje poprawę kliniczną u 43% pacjentów tej grupy.

#### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

#### Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania hydroksykarbamidnie jest w pełni znany. Jednym z mechanizmów działania hydroksykarbamidu jest podwyższenie stężenia hemoglobiny płodowej (HbF) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. HbF zaburza polimeryzację HbS, a tym samym hamuje wytwarzanie krwinki czerwonej sierpowatej. We wszystkich badaniach klinicznych, po zastosowaniu hydroksykarbamidu stwierdzono znaczne zwiększenie stężenia HbF w porównaniu z poziomem początkowym.

Wykazano, że hydroksykarbamid jest związany z wytwarzaniem tlenu azotu, sugerując, że tlenek azotu pobudza wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), który następnie aktywuje kinazę białkową i zwiększa wytwarzanie HbF. Inne znane działanie farmakologiczne hydroksykarbamidu, które może przyczyniać się do jego korzystnego wpływu w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, obejmuje zmniejszanie liczby neutrofilów, zwiększanie zawartości wody w erytrocytach, zwiększanie podatności krwinek sierpowatych na odkształcanie oraz modyfikację przylegania krwinek czerwonych do śródbłonna.

Ponadto hydroksykarbamid powoduje natychmiastowe hamowanie syntezy DNA poprzez działanie jako inhibitor reduktazy rybonukleotydowej, bez zaburzenia syntezy kwasu rybonukleinowego lub białek.

### Działanie farmakodynamiczne

Pomimo niestałej korelacji między zmniejszaniem częstości przełomów a zwiększeniem stężenia HbF, działanie cytoredukcyjne hydroksykarbamidu, szczególnie zmniejszanie liczby neutrofilów, było czynnikiem najsilniej skorelowanym ze zmniejszeniem częstości przełomów.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W prawie wszystkich badaniach klinicznych niedokrwistości sierpowatokrwinkowej hydroksykarbamid zmniejszył częstotliwość epizodów zamknięcia naczyń o 66% do 80% u dzieci i dorosłych. Taki sam spadek zaobserwowano w zakresie liczby hospitalizacji i liczby dni pobytu w szpitalu w leczonych grupach. W kilku badaniach podczas leczenia hydroksykarbamidem zmniejszyła się również o 25% do 33% roczna częstość występowania ostrego zespołu niedokrwistości sierpowatej. Ostry zespół niedokrwistości sierpowatej jest stanowiącym zagrożenie dla życia powikłaniem niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, charakteryzującym się bólem w klatce piersiowej, gorączką lub dusznością z niedawno stwierdzonym naciekiem na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Utrzymującą się korzyść kliniczną wykazano u pacjentów stale leczonych hydroksykarbamidem przez okres do 8 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Hydroksykarbamid szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, nie kumuluje się. Jest częściowo metabolizowany, głównie w wątrobie, także w nerkach. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga do 2 godzin po podaniu. Średnie wartości maksymalnego stężenia są indywidualne i wynoszą 22,9 - 65,6 mg/l. Średnia wartość względnej dostępności biologicznej wynosi  $108 \pm 36\%$ . Okres półtrwania w osoczu krwi wynosi 3 do 4 godzin. Hydroksykarbamid w ciągu 12 godzin wydalany jest w 80 % z moczem, w tym w 50 % w postaci niezmienionej oraz w niewielkiej ilości w postaci powstałego w wątrobie mocznika.

Hydroksykarbamid przenika przez barierę krew-mózg. Ulega eliminacji podczas dializy.

### Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu 20 mg/kg mc. hydroksykarbamidu obserwuje się szybkie wchłanianie, ze szczytowymi stężeniami w osoczu około 30 mg/L występującymi odpowiednio po 0,75 godz. i 1,2 godz. u dzieci i dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Całkowita ekspozycja w czasie do 24 godz. po podaniu dawki wynosi 124 mg\*h/L u dzieci i młodzieży oraz 135 mg\*h/L u dorosłych pacjentów. Na podstawie ocen we wskazaniach innych niż niedokrwistość sierpowatokrwinkowa stwierdza się prawie całkowitą biodostępność hydroksykarbamidu po podaniu doustnym.

### Dystrybucja

Hydroksykarbamid ulega szybkiej dystrybucji w organizmie człowieka, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, pojawia się w płynie otrzewnowym (i w wodobrzuszu) oraz gromadzi się w leukocytach i erytrocytach. Szacowana objętość dystrybucji hydroksykarbamidu jest równa w przybliżeniu całkowitej objętości wody w ustroju. Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej dostosowana ze względu na biodostępność wynosi 0,57 L/kg mc. u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (osiągając w przybliżeniu odpowiednio 72 l u dzieci i 90 l u dorosłych). Nie ustalono stopnia wiązania się hydroksykarbamidu z białkami.

### Metabolizm

Nie określono w pełni szlaków biotransformacji ani metabolitów. Mocznik jest jednym z metabolitów hydroksykarbamidu.

Hydroksykarbamid w stężeniach 30, 100 i 300  $\mu\text{M}$  nie jest metabolizowany in vitro przez cytochromy P450 ludzkich mikrosomów wątrobowych. W stężeniach z zakresu 10 do 300  $\mu\text{M}$  hydroksykarbamid nie pobudza aktywności ATPazy in vitro rekombinowanej ludzkiej glikoproteiny P (PGP), co wskazuje, że hydroksykarbamid nie jest substratem PGP. Stąd nie należy spodziewać się interakcji w przypadku jednoczesnego podawania z substancjami będącymi substratami cytochromów P450 lub glikoproteiny P.

### Eliminacja

W badaniu wielokrotnej dawki wśród dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w stanie równowagi dynamicznej około 60% dawki hydroksykarbamidu wykrywano w moczu.

U dorosłych całkowity klirens dostosowany ze względu na biodostępność wynosił 9,89 L/godz. (0,16 L/godz./kg mc.), z czego odpowiednio 5,64 L/godz. i 4,25 L/godz. wydalane było przez nerki i poza nerkami. Odpowiednie wartości dla całkowitego klirensu u dzieci wynosiły 7,25 l/godz. (0,20 L/godz./kg mc.), z czego odpowiednio 2,91 L/godz. i 4,34 L/godz. wydalane było przez nerki i poza nerkami.

U dorosłych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową średnie sumaryczne wydalanie hydroksykarbamid w moczu wynosiło 62% podanej dawki po 8 godzinach, a zatem było większe niż u pacjentów z nowotworem (35-40%). U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową hydroksykarbamid był wydalany przy okresie półtrwania wynoszącym około 6-7 godzin, który jest dłuższy niż obserwowany w innych wskazaniach.

### Wiek, płeć, rasa

Nie są dostępne żadne informacje dotyczące różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem (z wyjątkiem dzieci), płcią lub rasą.

### Dzieci

U dzieci i dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową ekspozycja ustrojowa na hydroksykarbamid w stanie równowagi dynamicznej była podobna przy ocenie na podstawie powierzchni pod krzywą. Maksymalne stężenia w osoczu i stwierdzana objętość dystrybucji w odniesieniu do masy ciała były porównywalne w poszczególnych grupach wiekowych. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu i odsetek dawki wydalanej w moczu były podwyższone w porównaniu z wynikami u dorosłych. U dzieci okres półtrwania był nieco dłuższy, a całkowity klirens w odniesieniu do masy ciała nieco wyższy niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu z uwagi na jego wydalanie przez nerki. W otwartym badaniu podawania pojedynczej dawki u dorosłych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową oceniono wpływ czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne hydroksykarbamid. Pacjenci z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\text{CrCl} > 80$  ml/min) oraz łagodnymi ( $\text{CrCl} 60-80$  ml/min), umiarkowanymi ( $\text{CrCl} 30 - < 60$  ml/min) lub ciężkimi ( $< 30$  ml/min) zaburzeniami nerek otrzymali hydroksykarbamid w pojedynczej dawce 15 mg/kg mc. w kapsułkach 200 mg, 300 mg lub 400 mg. U pacjentów z  $\text{CrCl}$  poniżej 60 ml/min lub pacjentów ze schyłkową chorobą nerek średnia ekspozycja na hydroksykarbamid była około 64% wyższa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie oceny przeprowadzonej

w dalszym badaniu stwierdzono, że u pacjentów z CrCl <60 ml/min powierzchnia pod krzywą była o około 51% wyższa niż u pacjentów z CrCl ≥60 ml/min, co wskazuje, iż u pacjentów z CrCl < 60 mL/min może być właściwe zmniejszenie dawki hydroksykarbamid o 50%. Hemodializa zmniejszała ekspozycję na hydroksykarbamid o 33% (patrz punkty 4.2 i 4.4). W tej grupie pacjentów zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Brak jest danych wspierających konkretne wytyczne dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, niemniej ze względów bezpieczeństwa hydroksykarbamid jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ścisłą kontrolę parametrów krwi.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach toksyczności najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zahamowanie szpiku kostnego, zanik tkanki limfatycznej i zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita cienkiego i grubego. U niektórych gatunków obserwowano objawy sercowo-naczyniowe działania i zmiany hematologiczne. Ponadto u szczurów nastąpił zanik jąder z obniżoną spermatogenezą, podczas gdy u psów odnotowano odwracalne zatrzymanie spermatogenezy.

Hydroksykarbamid wykazuje wyraźne działanie genotoksyczne w wielu systemach badań. Nie przeprowadzono konwencjonalnych, długookresowych badań w celu oceny potencjału rakotwórczego hydroksykarbamid. Przypuszcza się jednak, że hydroksykarbamid jest transgatunkowym czynnikiem rakotwórczym.

Hydroksykarbamid przenika przez łożysko; wykazano, że jest silnym czynnikiem teratogennym i embriotoksycznym w wielu różnych modelach zwierzęcych przy dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi lub mniejszych dawkach. Działanie teratogenne obserwowano w postaci częściowo skostniałych kości czaszki, braku oczodołów, wodogłowia, dwudzielnych członów mostka i brakujących kręgów w odcinku lędźwiowym. Objawy embriotoksyczności obejmowały zmniejszoną zdolność do przeżycia płodu, mniejszą masę ciała żywego potomstwa i opóźnienia rozwojowe.

Hydroksykarbamid podawany samcom szczurów w dawce 60 mg/kg mc. na dobę (około dwukrotnie większa dawka niż zalecana maksymalna dawka u ludzi) powodował zanik jąder i zmniejszoną spermatogenezę oraz znacząco obniżał ich zdolność do zapładniania samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia ziemniaczana

Skład kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Czerwień koszenilowa (E 124)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Indygotyna (E 132)

Żółcień chinolinowa (E 104)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Woreczek PE zgrzewany w puszcze aluminiowej: 3 lata

Butelka PE: 2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

100 kapsulek w woreczku PE zgrzewanym, pakowanym wraz z ulotką dla pacjenta i żelem krzemionkowym pełniącym funkcję osuszacza do puszki aluminiowej z membraną aluminiową i wieczkiem.

lub

100 kapsulek w 250 ml butelce PE z zakrętką PP, pakowanej wraz z ulotką dla pacjenta w pudełko tekturowe.

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

Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i ich przechowywania.

Zaleca się noszenie ubrania ochronnego przez personel medyczny stykający się z moczem pacjentów leczonych hydroksykarbamidem (do 48 godzin od zakończenia terapii).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/2312

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.1973

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.03.2014

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**