

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYDREA 500 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține hidroxycarbamidă 500 mg.
Excipient cu efect cunoscut: 42,2 g lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule gelatinoase, cu capul de culoare verde-opac și corpul de culoare roz-opac, inscripționate cu cerneală de culoare neagră cu "BMS 303", care conțin o pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hydrea este indicat în tratamentul leucemiei mielocitare cronice (faza de pretratament și îngrijirea paliativă).

De asemenea, administrarea hidroxycarbamidei concomitent cu radioterapia este indicată pentru controlul evoluției locale a carcinomului primar cu celule scuamoase (epidermoid) al capului și gâtului (excluzând buzele) și a carcinomului de col uterin.

Hydrea este indicat pentru tratamentul pacienților cu policitemia vera sau trombocitemie esențială, cu risc crescut de complicații tromboembolice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Toate schemele terapeutice trebuie să se bazeze pe greutatea actuală a pacientului sau pe greutatea ideală și anume aceea dintre ele care este mai mică.

Tumori solide

Terapia intermitentă

Doza uzuală este de 80 mg hidroxycarbamidă/kg, administrată oral, în priză unică, o dată la 3 zile.

Terapie continuă

Doza uzuală este de 20-30 mg hidroxycarbamidă/kg și zi, administrată oral, în priză unică.

Administrarea intermitentă oferă avantajul reducerii toxicității (de exemplu, deprimarea măduvei hematopoietice).

Asocierea cu radioterapia

Carcinomul primar cu celule scuamoase (epidermoid) al capului și gâtului (excluzând buzele) și carcinomul de col uterin

Doza recomandată este de 80 mg hidroxycarbamidă/kg, administrată oral, în priză unică, o dată la fiecare 3 zile.

Administrarea hidroxycarbamidei trebuie începută cu cel puțin 7 zile înaintea inițierii iradierii și trebuie continuată în timpul radioterapiei, precum și ulterior, atât timp cât pacientul este ținut sub observație și nu prezintă reacții adverse severe sau neobișnuite.

Leucemia mielocitară cronică rezistentă

Terapie continuă

Doza uzuală este de 20-30 mg hidroxycarbamidă/kg și zi, administrată oral, în priză unică.

Evaluarea eficacității antineoplazice a hidroxycarbamidei se va face după 6 săptămâni de tratament. Când răspunsul clinic este semnificativ, terapia trebuie continuată pe termen nedefinit.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul leucocitelor scade sub $2500/\text{mm}^3$ sau numărul trombocitelor scade sub $100000/\text{mm}^3$. În aceste cazuri, determinarea numărului de celule sanguine trebuie reconfirmată după 3 zile și terapia trebuie reluată când numărul lor crește semnificativ spre limita normalului. De obicei, răspunsul hematopoietic este prompt. De asemenea, radioterapia trebuie întreruptă dacă răspunsul prompt nu apare în timpul tratamentului cu hidroxycarbamidă și radioterapie în asociere. Anemia, chiar și severă, poate fi corectată fără întreruperea terapiei cu Hydrea.

Trombocitemia esențială

Doza uzuală este de 15 mg hidroxycarbamidă/kg, administrată oral, sub forma unei doze unice zilnice; doza trebuie ajustată pentru a menține numărul de trombocite sub $600 \times 10^9/\text{l}$, fără a scădea numărul de leucocite din sânge sub $4 \times 10^9/\text{l}$.

Tratamentul cu Hydrea trebuie continuat cu excepția cazului în care numărul de trombocite și/sau numărul de leucocite din sânge nu poate fi controlat în mod adecvat sau există dovezi de rezistență sau intoleranță.

Policitemia vera

Doza uzuală este de 15-20 mg hidroxycarbamidă/kg, administrată oral, sub forma unei doze unice zilnice; doza trebuie ajustată pentru a menține valoarea hematocritului sub 45% și numărul de trombocite sub $400 \times 10^9/\text{l}$.

Pentru majoritatea pacienților, acest lucru poate fi realizat prin administrarea Hydrea în doză zilnică medie de 500 până la 1000 mg. Tratamentul cu Hydrea trebuie continuat cu excepția cazului în care valoarea hematocritului și numărul de trombocite nu pot fi controlate în mod adecvat sau există dovezi de rezistență sau intoleranță.

Dacă pacientul preferă astfel sau nu poate înghiți capsulele, conținutul capsulelor poate fi pus într-un pahar cu apă și înghițit imediat (vezi pct. 6.6). În acest caz este posibil ca excipienții din capsule să nu se dizolve și să plutească la suprafața apei.

Insuficiență renală

Deoarece excreția renală este o cale de eliminare, trebuie avută în vedere scăderea dozei de Hydrea la această populație (vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici.

Insuficiență hepatică

Nu există date care să susțină ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Pacienții vârstnici pot necesita doze mai scăzute (vezi pct. 4.4).

Terapie concomitentă

Utilizarea concomitentă a hidroxycarbamidei cu alți agenți mielosupresori poate necesita ajustarea dozelor.

Deoarece hidroxiiureea poate ridica nivelul seric al acidului uric, poate fi necesară ajustarea dozei de medicație uricozurică.

Hydrea trebuie administrată cu precauție la pacienții cărora li s-a administrat recent radioterapie extensivă sau chimioterapie cu alte medicamente citotoxice (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Tulburările gastrice severe, cum ar fi greața, vărsăturile și anorexia, ca urmare a terapiei combinate, pot fi de obicei controlate prin întreruperea administrării de Hydrea.

Durerea sau disconfortul datorate inflamației membranelor mucoase la locul iradiat (mucozită) sunt de obicei controlate prin administrarea de anestezice topice și administrarea de analgezice orale. Dacă reacția este severă, tratamentul cu hidroxycarbamidă poate fi întrerupt temporar; dacă reacția este foarte severă, ședințele de iradiere pot fi amânate temporar.

4.3 Contraindicații

Hydrea este contraindicat la pacienții care au avut anterior hipersensibilitate la hidroxycarbamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări și precauții specifice produsului

Tratamentul cu hidroxycarbamidă nu trebuie inițiat dacă funcția hematopoietică este deprimată, de exemplu leucopenie ($<2500/\text{mm}^3$) sau trombocitopenie ($<100000/\text{mm}^3$) sau anemie severă. Hydrea poate produce supresia măduvei osoase. Prima și cea mai frecventă manifestare a deprimării măduvei hematopoietice este leucopenia. Trombocitopenia și anemia apar mai puțin frecvent și rareori sunt întâlnite fără o leucopenie precedentă.

Trebuie reținut că deprimarea măduvei hematopoietice apare predominant la pacienții care au fost supuși anterior radioterapiei sau chimioterapiei. Hidroxycarbamida trebuie utilizată cu precauție la astfel de pacienți. Refacerea după mielosupresie este rapidă după întreruperea tratamentului.

Au fost raportate cazuri de anemie hemolitică la pacienții tratați cu Hydrea pentru boli mieloproliferative (vezi 4.8 Reacții Adverse). Pacienții care dezvoltă anemie persistentă ar trebui să

efectueze teste de laborator pentru hemoliză. În timpul stabilirii diagnosticului de anemie hemolitică, tratamentul cu Hydrea trebuie întrerupt.

Anemia severă trebuie corectată înainte de inițierea terapiei cu Hydrea.

În cursul terapiei cu Hydrea, apar frecvent și timpuriu anomalii eritrocitare ca eritropoieza megaloblastică care este autolimitată. Modificările morfologiei eritrocitare se aseamănă cu cele din anemia pernicioasă, dar nu rezultă în urma unor deficite de vitamina B12 sau de acid folic. Macrocitoza poate masca dezvoltarea neînsemnată a deficienței de acid folic; sunt recomandate determinările periodice ale acidului folic seric. Hidroxicarbamida poate reduce clearance-ul plasmatic al fierului, precum și utilizarea fierului de către eritrocite, dar nu pare să modifice durata de viață a eritrocitelor.

Pacienții care au fost tratați în trecut cu iradiere pot prezenta exacerbarea eritemului post-iradiere, atunci când li se administrează Hydrea.

La pacienții infectați cu HIV și tratați cu hidroxicarbamidă și didanozină, cu sau fără asociere de stavudină, s-a semnalat apariția pancreatitei care poate fi letală și neletală. Experiența de după punerea pe piață la acești pacienți tratați cu hidroxicarbamidă în combinație cu alți agenți antiretrovirali, a semnalat hepatotoxicitate și insuficiență hepatică care au determinat decesul. Au fost raportate reacții hepatice letale cel mai adesea la pacienții tratați cu combinația: hidroxicarbamidă, didanozină și stavudină. Această combinație trebuie evitată. Au fost semnalate cazuri severe de neuropatie periferică la pacienți infectați cu HIV care au primit hidroxicarbamidă în combinație cu agenți antiretrovirali, incluzând didanozină, cu sau fără stavudină (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu tulburări mieloproliferative, pe durata tratamentului cu hidroxicarbamidă, au apărut toxicități vasculitice cutanate, inclusiv ulcerații vasculitice și cangrenă. Aceste toxicități vasculitice au fost raportate cel mai adesea la pacienți care au efectuat sau efectuează tratament cu interferon. Datorită potențialelor efecte clinice severe ale ulcerelor cutanate de origine vasculitică, raportate la pacienții cu boală mieloproliferativă, se recomandă întreruperea tratamentului cu hidroxicarbamidă dacă apar ulcerații cutanate de origine vasculitică și trebuie inițiat tratament cu agenți citoreducători alternativi.

La pacienții cărora li s-a administrat hidroxicarbamidă pe termen lung pentru tulburări mieloproliferative, cum ar fi policitemie vera și trombocitemie, a fost raportată leucemie secundară; nu se cunoaște dacă acest efect este secundar la hidroxicarbamidă sau la o boală subiacentă a pacienților. Cancerul de piele a fost, de asemenea, raportat la pacienții care au primit hidroxicarbamidă pe termen lung. Pacienților trebuie să li se recomande să-și protejeze pielea de expunerea la soare, să efectueze un autocontrol al pielii și să fie consultați pentru afecțiuni maligne secundare în cadrul controalelor de rutină la medic.

Pacienții trebuie sfătuiți să consume o cantitate adecvată de lichide.

Tulburări respiratorii:

A fost raportată boala pulmonară interstițială, inclusiv fibroză pulmonară, infiltrat pulmonar, pneumonită și alveolită/alveolită alergică la pacienții tratați pentru neoplasm mieloproliferativ și poate fi asociată cu deces. Pacienții care dezvoltă pirexie, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii trebuie să fie monitorizați îndeaproape, investigați și tratați. Întreruperea imediată a administrării hidroxicarbamidă și tratamentul cu corticosteroizi pare să fie asociată cu rezoluția evenimentelor pulmonare (vezi pct. 4.8)

Insuficiența renală

Hidroxicarbamida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării la copii nu au fost stabilite.

Pacienți vârstnici

Vârstnicii pot fi mai sensibili la efectele hidroxycarbamidei și pot necesita reducerea dozelor.

Vaccinări

Utilizarea concomitentă a Hydrea cu un vaccin cu virus viu poate potența replicarea virusului din vaccin și/sau poate crește reacțiile adverse la virusul din vaccin, deoarece mecanismele normale de apărare pot fi suprimate de către Hydrea. Vaccinarea cu vaccin cu virus viu la un pacient care urmează tratament cu Hydrea poate duce la infecție severă. Răspunsul anticorpilor pacientului la vaccinuri poate fi diminuat. Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată și trebuie cerut sfatul unui specialist (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține 42,2 g lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra Hydrea

Utilizarea în paralel cu hidroxycarbamida a altor agenți mielosupresori sau a radioterapiei poate crește probabilitatea depresiei medulare sau a altor reacții adverse (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Efectul Hydrea asupra altor medicamente

Nu au fost efectuate studii prospective asupra potențialului hidroxycarbamidei de a interacționa cu alte medicamente.

Studiile *in vitro* au demonstrat o creștere semnificativă a activității citarabinei asupra celulelor în condițiile tratamentului concomitent cu hidroxycarbamidă. Nu s-a stabilit dacă această interacțiune determină toxicitate sinergică *in vivo*, nici dacă este necesară modificarea dozelor de citarabină. Deoarece hidroxycarbamida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric, poate fi necesară ajustarea dozelor medicației uricozurice.

Alte interacțiuni

Studiile au demonstrat că există o interferență analitică între hidroxycarbamidă și enzimele (urează, uricază și lactat dehidrogenază) utilizate în determinarea ureei, acidului uric și acidului lactic, care conduce la valori fals crescute ale acestor parametri la pacienții tratați cu hidroxycarbamidă.

Există risc crescut de boală sistemică letală asociată cu administrarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri vii. Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii nu este recomandată la pacienții imunodeprimați (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

S-a demonstrat că hidroxycarbamida este un agent teratogen puternic la o mare varietate de animale, incluzând șoareci, șobolani, hamsteri, iepuri, pisici, cobai, câini și maimuțe. Spectrul efectelor după expunerea prenatală la hidroxycarbamidă include mortalitate embrio-fetală, numeroase malformații fetale ale viscerelor și scheletului, creștere întârziată și deficiente funcționale.

Atunci când este administrat la femeile gravide, Hydrea poate afecta fătul. Nu există studii adecvate și bine controlate la femei gravide. Dacă hidroxycarbamida este utilizată în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Hydrea, pacienta trebuie avertizată asupra riscului potențial pentru făt. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie avertizate să evite sarcina în timpul tratamentului cu Hydrea (Vezi Fertilitatea).

Alăptarea

Hidroxicarbamida se excretă în laptele uman. Datorită riscului unor reacții adverse severe la sugari, se va decide fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu hidroxicarbamidă, în funcție de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Azoospermia sau oligospermia, uneori reversibile, au fost observate la bărbați. Pacienții de sex masculin trebuie informați cu privire la posibilitatea conservării spermei înaintea începerii tratamentului.

Hidroxicarbamida poate fi genotoxică. Bărbații care urmează tratament cu acest medicament sunt sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive sigure în timpul tratamentului și cel puțin 1 an după tratament (vezi pct. 4.8).

Femeile cu potențial fertil care urmează tratament cu acest medicament trebuie să fie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectul Hydrea asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu a fost studiat. Deoarece Hydrea poate determina somnolență și alte efecte neurologice (vezi pct. 4.8), starea de vigilență poate fi diminuată.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos include toate reacțiile adverse așa cum sunt listate în Documentul Companiei cu informații de siguranță. Lista este prezentată după clasificarea standard pe sisteme și organe, terminologia preferată MedDRA și frecvență, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$) și frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

REAȚII ADVERSE LA MEDICAMENT RAPORTATE ÎN TIMPUL STUDIILOR CLINICE SAU DUPĂ PUNEREA PE PIAȚĂ

Clasificare pe sisteme și organe (Terminologia MedDRA)	Frecvența	Terminologie MedDRA
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Foarte frecvente	Azoospermie, oligospermie
<i>Infecții și infestări</i>	Rare	Gangrenă
<i>Tumori benigne și maligne (incluzând chisturi și polipi)</i>	Frecvente	Cancer de piele
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte frecvente	Deprimarea măduvei hematopoetice, scăderea numărului de limfocite CD4, leucopenie, trombocitopenie, anemie
	Frecvență necunoscută	anemie hemolitică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Foarte frecvente	Anorexie
	Rare	Sindrom de liză tumorală
<i>Tulburări psihice</i>	Frecvente	Halucinații, dezorientare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	Convulsii, amețeală, neuropatie periferică, somnolență, cefalee
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente	Fibroză pulmonară, infiltrat pulmonar, dispnee
	Frecvență necunoscută	Boală pulmonară interstițială, pneumonită, alveolită, alveolită alergică, tuse

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente	Pancreatită ¹ , greață, vărsături, diaree, stomatită, constipație, mucozită, disconfort abdominal, dispepsie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Frecvente	Hepatotoxicitate ¹ , creșterea concentrației enzimelor hepatice, colestază, hepatită
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Frecvență necunoscută	Lupus eritematos sistemic
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Foarte frecvente	Vasculită cutanată, dermatomiozită, alopecie, erupții cutanate maculo-papulare, erupții cutanate papulare, exfolierea pielii, atrofia pielii, ulcer de piele, eritem, hiperpigmentarea pielii, afecțiuni ale unghiilor
	Frecvență necunoscută	Pigmentarea unghiilor, lupus eritematos cutanat
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Foarte frecvente	Disurie, creșterea concentrației creatininei în sânge, creșterea concentrației ureei în sânge, creșterea concentrației acidului uric în sânge
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente	Pirexie, astenie, frisoane, stare generală de rău

¹Pancreatita letală și nonletală și hepatotoxicitatea au fost raportate la pacienții infectați cu HIV cărora li s-a administrat hidroxycarbamidă în combinație cu agenți antiretrovirali, în special didanozina și stavudina.

Tulburări hematologice

Deprimarea măduvei hematopoetice: leucopenie, anemie, anemie hemolitică și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Greață, vărsături, diaree, constipație, anorexie și stomatită.

Tulburări dermatologice

Erupții cutanate maculopapulare, eritem facial și periferic, ulcerații cutanate, lupus eritematos cutanat și dermatomiozită. La unii pacienți, după câțiva ani de terapie de întreținere zilnică cu hidroxycarbamidă, au fost observate hiperpigmentare, eritem, atrofia pielii și a unghiilor, formarea de scuame, papule violete și alopecie. Alopecia apare rar.

Rareori a fost raportat cancer de piele.

La pacienții cu tulburări mieloproliferative, pe durata tratamentului cu hidroxycarbamidă, au apărut toxicități vasculitice cutanate, inclusiv ulcerații vasculitice și cangrenă. Aceste toxicități vasculitice au fost raportate cel mai adesea la pacienți care au efectuat sau efectuează tratament cu interferon (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Lupus eritematos sistemic.

Tulburări neurologice

Somnolență, rar au apărut: cefalee, amețeli, dezorientare, halucinații și convulsii.

Tulburări respiratorii

Boală pulmonară interstițială, pneumonită, alveolită, alveolită alergică, tuse.

Tulburări renale

Creșteri ale concentrației plasmatice ale acidului uric, ureei și creatininei; rar, disurie.

Hipersensibilitate

Febră indusă de medicament

Febră ridicată (> 39°C) care a necesitat în unele cazuri spitalizare a fost raportată concomitent cu manifestări gastrointestinale, pulmonare, musculoscheletale, hepatobiliare, dermatologice sau cardiovasculare. Debutul de obicei se manifestă în primele 6 săptămâni de la inițiere și dispare prompt după întreruperea administrării hidroxycarbamidei. La reluarea administrării febra se va manifesta în primele 24 de ore.

Alte reacții adverse

Febră, frisoane, stare generală de rău, astenie, azoospermie, oligospermie, creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice, coleastă, hepatită, sindrom de liză tumorală. Rareori s-au raportat reacții pulmonare acute (infiltrate pulmonare difuze/fibroză și dispnee).

La pacienții infectați cu HIV cărora li s-a administrat hidroxycarbamidă în combinație cu agenți antiretrovirali, în special didanozină plus stavudină, s-au raportat pancreatită letală și nonletală și hepatotoxicitate, pigmentarea unghiilor și neuropatie periferică severă. Pacienții tratați cu hidroxycarbamidă în combinație cu didanozină, stavudină și indinavir în studiul ACTG 5025 au prezentat un declin median al numărului de celule CD4 de aproximativ 100/mm³ (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat (hidroxycarbamidă și radioterapie)

Reacțiile adverse observate sunt similare cu cele raportate în cazul utilizării hidroxycarbamidei în monoterapie. Aceste reacții includ în principal, deprimare medulară (leucopenie și anemie) și iritații gastrice. Majoritatea pacienților care au primit tratament asociat au prezentat leucopenie. Scăderea trombocitelor sub 100000/mm³ a apărut rar și, de obicei, numai în prezența leucopeniei semnificative. Hydrea poate determina reacții adverse cum sunt tulburări gastrice și mucozită apărute și în cazul radioterapiei ca unic tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate efecte toxice acute cutaneo-mucoase la pacienții tratați cu hidroxycarbamidă în doze de câteva ori mai mari decât cele recomandate. De asemenea, s-au observat inflamații, eritem violaceu, edeme ale palmelor și ale plantelor, urmate de descuamarea mâinilor și a picioarelor, hiperpigmentare intensă generalizată a pielii și stomatită.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XX05

Mecanism de acțiune

Mecanismul prin care hidroxicarbamida produce efectele sale citotoxice nu este cunoscut cu exactitate. Studii efectuate pe culturi de țesuturi, precum și la șobolan și la om susțin ipoteza că hidroxicarbamida produce o inhibare imediată a sintezei ADN, acționând ca un inhibitor al ribonucleotid reductazei, fără a interfera cu sinteza ARN sau a proteinelor.

Pentru a explica creșterea eficacității hidroxicarbamidei în cazul administrării concomitente cu iradierea în carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid) al capului și gâtului, au fost propuse trei mecanisme. Studii *in vitro* efectuate pe celule de hamster chinezesc sugerează că hidroxicarbamida (1) este letală pentru celulele în stadiul S, în mod normal radiorezistente, și (2) oprește evoluția altor celule aflate în stadiul G₁ sau stadiul de pre-sinteză ADN, când ele sunt cel mai sensibile la efectele iradierii. Al treilea mecanism de acțiune a fost propus pe baza studiilor *in vitro* pe celule HeLa; se pare că hidroxicarbamida, prin inhibarea sintezei ADN, împiedică procesul normal de reparare a celulelor afectate (dar nu distruse) prin iradiere, aceasta ducând la scăderea duratei lor de supraviețuire; sinteza ARN sau a proteinelor nu au suferit modificări.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Hidroxicarbamida este ușor absorbită după administrare orală. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1-4 ore după administrarea unei doze orale. Odată cu creșterea dozelor, se observă concentrații plasmatice maxime medii și aria de sub curba concentrației (ASC) disproporționat mai mari. Nu există date privind efectul alimentelor asupra absorbției hidroxicarbamidei.

Distribuție

Hidroxicarbamida se distribuie rapid și într-o mare măsură în corp cu un volum de distribuție estimat aproximativ egal cu cantitatea totală de apă din organism. Proporția plasmă : lichid de ascită variază de la 2:1 la 7,5:1.

Hidroxicarbamida se concentrează în leucocite și eritrocite. Hidroxicarbamida traversează bariera hemato-encefalică.

Metabolizare

Până la 50% dintr-o doză orală poate fi transformată pe căi metabolice care nu sunt pe deplin definite. O cale metabolică se poate datora probabil saturării metabolice hepatice. O altă cale minoră de metabolizare poate fi degradarea la acid acetohidroxamic prin acțiunea ureazei, găsită în bacteriile intestinale.

Eliminare

Excreția hidroxicarbamidei la om respectă un proces renal linear. La pacienții cu malignitate rata eliminării este de 30-55% din doza administrată.

Insuficiență renală

Întrucât excreția renală reprezintă o cale de eliminare, trebuie avută în vedere scăderea dozei la această populație. Influența funcției renale asupra parametrilor farmacocinetici ai hidroxicarbamidei a fost evaluată în cadrul unui studiu deschis, nonrandomizat, cu doză unică, multicentric, la pacienți adulți cu siclemie. Pacienții din studiu cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ClCr > 80 ml/min), insuficiență renală ușoară (ClCr 50-80 ml/min) sau severă (ClCr < 30 ml/min) au primit hidroxicarbamidă sub forma unei doze unice orale de 15 mg/kg, obținută folosind combinații de capsule de 200 mg, 300 mg sau 400 mg. Pacienților cu boală renală în stadiu terminal (BRST), li s-au administrat două doze de 15 mg/kg separate la 7 zile; prima doză a fost administrată după o ședință de

hemodializă de 4 ore, iar a doua doză înainte de ședința de hemodializă. În acest studiu, aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, la pacienții cu clearance-ul creatininei < 60 ml/min (sau BRST), a fost cu aproximativ 64% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. Rezultatele sugerează că doza inițială a hidroxycarbamidei trebuie redusă atunci când se utilizează în tratamentul pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.2).

Insuficiență hepatică

Vezi pct. 4.2.

Vârșnici

Nu sunt disponibile informații despre diferențe farmacocinetice în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile informații despre diferențe farmacocinetice în funcție de vârstă.

Sex

Nu sunt disponibile informații despre diferențe farmacocinetice în funcție de sex.

Rasă

Nu sunt disponibile informații despre diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneza, mutageneza și tulburarea fertilității

Hidroxycarbamida este, fără îndoială, genotoxică și un presupus carcinogen pentru mai multe specii și care implică un risc carcinogen la om.

Hidroxycarbamida este mutagenă in vitro la bacterii, fungi, protozoare și celulele de mamifere. Hidroxycarbamida este clastogenică in vitro (celule de hamster, limfoblaste umane) și in vivo (analiza transferului de cromatide surori (SCE) la rozătoare, testul micronucleilor la șoareci). Hidroxycarbamida produce la rozătoare transformarea celulelor embrionare în fenotipuri tumorigene.

Nu au fost efectuate studii convenționale pe termen lung pentru a evalua potențialul carcinogen al hidroxycarbamidei. Totuși, administrarea intraperitoneală de 125-250 mg/kg (aproximativ de 0,6 - 1,2 ori doza orală zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m²) de trei ori pe săptămână timp de 6 luni la femelele de șobolan, a crescut incidența tumorilor mamare la cele care au supraviețuit la 18 luni, comparativ cu grupul de control.

Hidroxycarbamida administrată la șobolanii masculi în doză de 60 mg/kg/zi (aproximativ de 0,3 ori doza orală zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m²) a produs atrofiie testiculară, scăderea spermatogenezei și reducerea semnificativă a capacității subiecților de a fecunda femelele.

Toxicologie animală

În studiile de toxicitate acută, DL₅₀ pentru hidroxycarbamida administrată oral în doză unică este de 7330 mg/kg la șoarece și 5780 mg/kg la șobolan. În studiile de toxicitate subacută și după doze repetate la șobolan, cele mai frecvente leziuni anatomo-patologice au fost: hipoplazia medulară ușoară până la moderată, aparent dependentă de doză, cât și hiperemia și peteșiile de la nivelul plămânului.

La cele mai mari doze (1260 mg/kg și zi timp de 37 zile, apoi 2520 mg/kg și zi timp de 40 de zile) s-a produs atrofiia testiculară cu absența spermatogenezei (vezi pct. 5.3); la unele animale, s-au observat leziuni hepatice cu degenerescență grasă. La câine a fost constatată în general (cu excepția dozelor mici) deprimarea măduvei hematopoietice ușoară până la severă.

Pe lângă aceasta, la doze mari (140-420 mg sau 140-1260 mg/kg și săptămână administrate 3 sau 7 zile pe săptămână, timp de 12 săptămâni), s-au constatat: încetinirea creșterii, creșteri ușoare ale glicemiei și hemosideroză hepatică sau splenică; de asemenea, s-a raportat întreruperea reversibilă a spermatogenezei. La maimuță s-au constatat deprimarea măduvei hematopoietice, atrofiia limfoidă a splinei și modificări degenerative ale epiteliului intestinal. La doze mari, deseori letale (400-800

mg/kg și zi, timp de 7-15 zile) s-au observat hemoragii și congestie la nivelul plămânilor, creierului și tractului urinar. De asemenea, au putut fi observate la câteva specii de animale de laborator, la doze mai mari decât cele utilizate în clinică, efecte cardio-vasculare (modificări ale frecvenței cardiace, ale tensiunii arteriale, hipotensiune arterială ortostatică, modificări EKG) și tulburări hematologice (hemoliză ușoară și/sau methemoglobinemie ușoară).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:
Lactoză monohidrat
Fosfat disodic anhidru
Acid citric
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei
Cap
Oxid galben de fier (E 172)
Carmin indigo (E 132)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Corp
Dioxid de titan (E 171)
Eritrozină (E 127)
Gelatină
Cerneală neagră de inscripționare (OPACODE S-1 277002)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună. Flaconul conține 100 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacienților care pentru administrare golesc capsula într-un pahar cu apă (vezi pct. 4.2), li se va atrage atenția că manipularea acestui medicament poate fi periculoasă.

Pacienții trebuie să știe că nu este permis ca pulberea din capsulă să atingă pielea, membranele mucoase, și că trebuie să se ferească de a inhala pulberea când deschid capsula.

Persoanele care nu sunt în tratament cu Hydrea, nu trebuie să fie expuse. Pentru a scădea riscul de expunere la pulbere, se vor purta echipament de protecție și mănuși atunci când se manipulează produsul.

De fiecare dată se vor spăla mâinile înainte și după manipularea flaconului sau a capsulelor.

Dacă pulberea s-a împrăștiat, trebuie imediat adunată cu un șervet umed și pusă într-un container închis, o pungă de plastic, împreună cu capsulele din care s-a vărsat.

Hydrea trebuie păstrată cu grijă și trebuie evitat contactul copiilor sau animalelor cu aceasta.

Ghid pentru manipularea corectă a medicamentelor anticanceroase:

Pentru a minimaliza riscul de expunere a pielii, totdeauna se va folosi echipament de protecție, mănuși când se manipulează ambalajul primar de Hydrea. Acesta se va folosi întotdeauna când se manipulează produsul, în clinică, farmacie, depozit, în orice dispensar, inclusiv în timpul inspecțiilor, transport în locul de producție sau în timpul preparării pentru administrare.

Procedurile pentru o corectă manipulare și eliminare a medicamentelor anticanceroase trebuie să fie respectate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB Kft.
Csörsz utca 49-51. fszt., 1124 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11474/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.