

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hydroxycarbamide Pharmacenter 500 mg tvrdé tobolky
(Hydroxycarbamide Pharmacenter 500mg kemény kapszula)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 500 mg hydroxykarbamidu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 23,6 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek naleznete pod bodem 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Bílý nebo téměř bílý prášek nebo kompaktní prášek naplněný v tvrdé želatinové tobolce velikosti 0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hydroxykarbamid je indikován k léčbě chronické myeloidní leukemie:

- jako předléčebná fáze před zahájením léčby tyrozinkinázou a potvrzením fúze BCR-ABL u pacientů, kteří vyžadují okamžité zahájení léčby z důvodu vysokého počtu leukocytů a trombocytů.
- jako paliativní léčba u blastické fáze s leukocytózou a trombocytózou.

Léčba spinocelulárního karcinomu hlavy a krku (kromě rtů) v kombinaci s radioterapií.

Léčba polycythaemia vera s vysokým rizikem tromboembolických komplikací.

Léčba esenciální trombocytemie s vysokým rizikem tromboembolických komplikací.

4.2 Dávkování a podávání

Dávkování

Dávkování by mělo být založeno na skutečné nebo ideální tělesné hmotnosti pacienta, podle toho, která je nižší.

Současné užívání hydroxykarbamidu s jinými myelosupresivními přípravky může vyžadovat úpravu dávky.

Solidní nádory

Intermitentní terapie

80 mg/kg tělesné hmotnosti *perorálně*, podává se každý třetí den v jedné dávce.

Kontinuální terapie

20–30 mg/kg tělesné hmotnosti *perorálně*, podává se každý den v jedné dávce.

Intermitentní dávkovací režimy mohou být z důvodu nižší toxicity (útlum kostní dřeně) vhodnější.

Současně s radioterapií

(Karcinom hlavy a krku)

80 mg/kg tělesné hmotnosti *perorálně*, podává se každý třetí den v jedné dávce.

Podávání léčivého přípravku by mělo být zahájeno nejméně 7 dní před radiační terapií, mělo by pokračovat během radioterapie a poté neomezeně za předpokladu, že pacient zůstává pod adekvátním dohledem a neobjeví se neobvyklá nebo závažná toxicita.

Chronická myeloidní leukémie

Kontinuální terapie

20–30 mg/kg tělesné hmotnosti *perorálně*, podává se každý den v jedné dávce.

Účinnost léčby lze vyhodnotit po 6 týdnech podávání. Pokud je klinická odpověď uspokojivá, léčba by měla pokračovat po neomezenou dobu. Léčba by měla být přerušena, pokud počet leukocytů klesne pod $2\,500$ buněk/ mm^3 nebo počet trombocytů pod $100\,000$ buněk/ mm^3 . V takovém případě se musí počet buněk stanovit znovu po 3 dnech. Pokud počet buněk stoupne na přijatelnou úroveň, lze léčbu znovu zahájit. Hematopoéza se obvykle upraví rychle. Pokud se během kombinované léčby přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter + radioterapie úprava hematopoézy zpozdí, může být radioterapie rovněž pozastavena. Anémii, i když je závažná, lze zvládnout bez přerušení léčby léčivým přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter.

Esenciální trombocytémie

15 mg/kg tělesné hmotnosti, *perorálně*, podává se každý den v jedné dávce. Dávka by měla být upravena tak, aby počet trombocytů zůstal pod $600 \times 10^9/\text{l}$, aniž by počet leukocytů klesl pod $4 \times 10^9/\text{l}$.

Léčba přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter může pokračovat, pokud nelze adekvátně upravit počet trombocytů a/nebo leukocytů nebo pokud je zjevná rezistence či intolerance.

Polycythaemia vera

15–20 mg/kg tělesné hmotnosti, *perorálně*, podává se každý den v jedné dávce. Dávka by měla být upravena tak, aby hodnota hematokritu byla nižší než 45 % a počet trombocytů byl nižší než $400 \times 10^9/\text{l}$.

U většiny pacientů toho lze dosáhnout dávkou 500 mg až 1 000 mg denně. V léčbě přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter lze pokračovat, pokud nelze dostatečně upravit hodnotu hematokritu a počet trombocytů nebo pokud je zjevná rezistence či intolerance.

Počet tobolek odpovídající výše popsanému dávkování určí ošetřující lékař.

Úprava dávkování

Souběžná myelosupresivní, resp. radiační terapie

Současné užívání hydroxykarbamidu s jinými myelosupresivními léčivými přípravky může vyžadovat úpravu dávky.

Léčivý přípravek by měl být podáván s opatrností pacientům, kteří předtím podstoupili velkoplošnou radioterapii nebo chemoterapii s jinými cytotoxickými léčivy.

Závažné žaludeční potíže způsobené kombinovanou léčbou, např. nevolnost, zvracení nebo nechutenství, lze obvykle léčit přerušáním podávání dávek.

Bolest nebo diskomfortní pocity způsobené zánětem sliznice (mukozitida) v místě ozařování lze obvykle léčit lokálními anestetiky nebo analgetiky podávanými *perorálně*. Pokud je reakce závažná, může být léčba dočasně přerušena. Pokud je reakce velmi závažná, může být ozařování danou dávkou dočasně odloženo.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Senioři

Starší lidé mohou být na účinky přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter citlivější, a může tak být nutné snížení dávky.

Poškození ledvin

Vzhledem k tomu, že se přípravek vylučuje ledvinami, je třeba při poruše fungování ledvin zvážit snížení dávky. Doporučuje se pečlivé sledování hematologických parametrů.

Poškození jater

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje, podle kterých by bylo možné upravit dávkování u pacientů s poruchou funkce jater.

Doporučuje se pečlivé sledování hematologických parametrů.

Aplikace

Tobolky se užívají vcelku, nerozkousávají se a zapíjejí se tekutinou. Na žádost pacienta nebo v případě obtížného polykání lze obsah tobolky nasypat do sklenice vody, ale dávku je třeba užít okamžitě (viz bod 6.6).

Pacient by měl být upozorněn na to, že se v případě léčivého přípravku jedná o jed, a měl by s ním zacházet opatrně, aby se prášek nedostal na kůži nebo na sliznici, a při otevírání tobolky by měl dbát na to, aby prášek nevdechl. Rozlité látky je třeba okamžitě setřít.

Tobolka obsahuje také neutrální nosiče, které se nemusí rozpouštět ve vodě, a proto plavou na povrchu roztoku.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přetrvávající útlum kostní dřeně (např. leukopenie: počet leukocytů $< 2\,500/\text{mm}^3$; trombocytopenie: počet trombocytů $< 100\,000/\text{mm}^3$) nebo těžká anémie.
- Hydroxycarbamide Pharmacenter je kontraindikován během kojení a těhotenství (viz bod 4.6).
- Děti a dospívající: bezpečnost a účinnost přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

4.4 Zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření pro použití

Před léčbou a opakovaně během ní by měl být stanoven kompletní krevní obraz, v případě potřeby včetně vyšetření kostní dřeně, a funkce ledvin a jater. Pokud je přítomen útlum kostní dřeně, léčba nesmí být zahájena. Koncentrace hemoglobinu, celkový počet leukocytů a trombocytů by se měly stanovovat nejméně jednou týdně po celou dobu léčby hydroxykarbamidem. Pokud počet leukocytů klesne pod $2,5 \times 10^9$ na litr nebo počet trombocytů pod 100×10^9 na litr, je třeba léčbu přerušit.

Počet leukocytů by měl být zkontrolován po 3 dnech a léčba by měla být znovu obnovena, když signifikantně převýší obvyklou hodnotu.

Útlum kostní dřeně

Pokud je přítomen útlum kostní dřeně, léčba nesmí být zahájena (viz bod 4.3). Hydroxycarbamide Pharmacenter může způsobit útlum kostní dřeně, jejíž prvním a nejčastějším příznakem je obvykle leukopenie.

Trombocytopenie a anémie jsou méně časté a zřídka pozorované bez předchozí leukopenie. Útlum kostní dřeně je pravděpodobnější u pacientů, kteří dříve podstoupili radioterapii nebo cytotoxickou chemoterapii. Takovým pacientům by měl být přípravek podáván pouze s opatrností. Po přerušení léčby přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter dochází k rychlému vymizení myelosuprese.

Postradiační erytém

Hydroxycarbamide Pharmacenter může u pacientů, kteří dříve podstoupili radioterapii, způsobit vzplanutí postradiačního erytému.

Anémie

Závažná anémie by měla být před zahájením léčby hydroxykarbamidem vyřešena doplněním krve.

Pokud se během léčby objeví anémie, měla by být upravena bez přerušení léčby.

U pacientů s myeloproliferativním onemocněním léčených přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter byl hlášen výskyt hemolytické anémie (viz bod 4.8). U pacientů, u nichž se objeví závažná anémie, by měly být provedeny laboratorní testy k potvrzení hemolýzy. Pokud se potvrdí diagnóza hemolytické anémie, léčba přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter by měla být přerušena.

Závažná anémie by měla být upravena před zahájením léčby.

Abnormality erytrocytů: na začátku léčby hydroxykarbamidem je často pozorována megaloblastická erythropoéza, která sama odezní.

Morfologická změna připomíná perniciózní anemii, ale není spojena s nedostatkem vitamínu B12 anebo kyseliny listové. Makrocytóza může maskovat případný nedostatek kyseliny listové, proto se doporučuje pravidelné stanovení sérových hladin kyseliny listové.

Hydroxykarbamid může zpomalit plazmatickou clearance železa a snížit rychlost využití železa erytrocyty, ale neovlivňuje životnost erytrocytů.

Zánět kožních cév toxického původu

Během léčby hydroxykarbamidem u pacientů s myeloproliferativními poruchami se vyskytl zánět kožních cév toxického původu, včetně cévních ulcerací a gangrény. Toxický zánět kůže byl nejčastěji hlášen u pacientů, kteří byli v minulosti nebo souběžně léčeni interferonem.

Distribuce těchto cévních ulcerací a periferní cévní onemocnění vedoucí ke vzdálenému infarktu nebo gangréně se zřetelně liší od typických kožních vředů spojených s léčbou hydroxykarbamidem.

U pacientů s myeloproliferativním onemocněním, u kterých se rozvine cévní ulcerace kůže, by měla být vzhledem k potenciálně závažnému klinickému následku léčba hydroxykarbamidem přerušena a podle indikace by mělo být zahájeno podávání jiného léčiva snižující počet buněk.

Sekundární zhoubné nádory

U pacientů s myeloproliferativním onemocněním, jako je polycythaemia vera a trombocytémie, dlouhodobě léčených hydroxykarbamidem byla popsána sekundární leukémie. V současné době není známo, zda je sekundární leukémie způsobena hydroxykarbamidem nebo základním onemocněním pacienta. U pacientů dlouhodobě léčených hydroxykarbamidem byly hlášeny kožní nádory. Pacientům je třeba doporučit, aby si chránili kůži před sluncem. Kromě toho by během léčby hydroxykarbamidem a po jejím ukončení měli pravidelně absolvovat vyšetření kůže a rutinní prohlídky by měly zahrnovat screening příznaků sekundárních malignit.

Respirační onemocnění

U pacientů léčených s myeloproliferativními nádory bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění, jako jsou plicní fibróza, plicní infiltrace, pneumonitida a alveolitida/alergická alveolitida, které mohou být fatální. Pacienti, u kterých se objeví horečka, kašel, dušnost nebo jiné respirační příznaky, by měli být pečlivě sledováni, vyšetřováni a léčeni. Zdá se, že okamžité přerušení léčby hydroxykarbamidem a aplikace léčby kortikosteroidy eliminuje respirační příhody (viz bod 4.8).

Infekce HIV

U pacientů infikovaných HIV léčených didanosinem nebo didanosinem a stavudinem v kombinaci s hydroxykarbamidem se vyskytla fatální i nefatální *pankreatitida*. Postmarketingové studie u pacientů infikovaných HIV léčených hydroxykarbamidem a antiretrovirovými léčivými přípravky zaznamenaly *jaterní toxicitu* a fatální selhání jater. U pacientů léčených kombinací hydroxyurey, didanosinu a stavudinu bylo častěji hlášeno fatální onemocnění jater. Této kombinaci je třeba se vyhnout.

Periferní neuropatie

U pacientů infikovaných HIV léčených antiretrovirovými léčivými přípravky, včetně didanosinu nebo didanosinu a stavudinu v kombinaci s hydroxykarbamidem, byla hlášena, v některých případech závažná, periferní neuropatie (viz bod 4.8).

Vakcíny obsahující živé patogeny

Současné užívání léčivého přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter a vakcín obsahujících živý virus může umožnit replikaci viru ve vakcíně a/nebo může zesílit nežádoucí účinky způsobené virem ve vakcíně, protože normální obranné mechanismy mohou být léčivým přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter oslabeny. Očkování živou virovou vakcínou u pacienta léčeného léčivým přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter může vést k závažné infekci. Protilátková odpověď pacienta na vakcínu může být oslabena. Je třeba se vyhnout použití vakcín obsahujících živé patogeny a vyžádat si individuální lékařské doporučení (viz bod 4.5).

Prísun tekutin

Pacientovi je třeba doporučit, aby udržoval dostatečný příjem tekutin. U pacientů léčených hydroxykarbamidem je třeba přihlédnout k faktu, že se může zvýšit hladina kyseliny močové v séru, což může vést ke dně nebo dokonce nefropatii způsobené kyselinou močovou, zejména při použití v kombinaci s jinými cytotoxickými léčivými přípravky. Proto je důležité pravidelné sledování hladiny kyseliny močové a vysoký příjem tekutin během léčby.

Poškození ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin by měl být přípravek podáván s opatrností a mělo by se zvážit snížení dávky. Doporučuje se pečlivé sledování hematologických parametrů.

Poškození jater

Doporučuje se pečlivé sledování hematologických parametrů.

Senioři

Starší lidé mohou být na účinky přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter citlivější, a může tak být nutné snížení dávky.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost léčivého přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter nebyla u dětí a dospívajících stanovena (viz bod 4.3).

Antikoncepce

Léčivé přípravky, které zasahují do syntézy DNA (např. Hydroxycarbamide Pharmacenter), mohou být potenciálně mutagenní. Tuto možnost je třeba zvážit před její aplikací u mužů a žen, kteří plánují mít děti. Proto se mužům podstupujícím léčbu doporučuje, aby se vyhnuli plození dětí a používali bezpečnou antikoncepci během léčby a jeden rok po ní. Pacienti by měli být před zahájením léčby informováni o možnosti konzervace spermatu.

Ženy ve fertilním věku by měly během léčby hydroxykarbamidem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Informace o použití přípravku (viz také oddíl 6.6)

Pokud pacient užije obsah tobolek vysypáním do vody (viz bod 4.2), měl by být upozorněn, že se jedná o jed a je třeba s ním zacházet opatrně. Je třeba zdůraznit, že prášek by se neměl dostat na kůži nebo sliznici a při otevírání tobolek je třeba dbát na to, aby pacient prášek nevdechl.

Lidé, kteří neužívají léčivý přípravek Hydroxycarbamide Pharmacenter, by neměli být vystaveni riziku poškození při kontaktu s přípravkem. Aby se snížilo riziko kontaktu, je třeba při manipulaci s tobočkami léčivého přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter nebo s lahvičkou obsahující tobolek používat jednorázové rukavice. Každý, kdo přijde do kontaktu s léčivým přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter, by si měl před a po manipulaci s lahvičkou a tobočkami umýt ruce. Pokud se prášek rozsype, měl by být okamžitě setřen vlhkým hadříkem na jedno použití a vyhozen spolu s prázdným obalem tobolek v uzavřeném obalu, např. v nylonovém sáčku.

Aby se minimalizovalo riziko kontaktu s kůží, je třeba při manipulaci s lahvičkou obsahující tobolky Hydroxycarbamide Pharmacenter vždy používat vhodné ochranné rukavice. To zahrnuje rozbalování a kontrolu během klinické praxe, v lékárnách a skladech a během praxe domácí péče, přepravu v rámci zařízení, dále přípravu a podání dávky.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Ve vzácných případech dědičné intolerance galaktózy, úplného nedostatku laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy by se léčivý přípravek neměl užívat.

Skladovat mimo dosah dětí.

4.5 Lékové interakce a další interakce

Jiné myelosupresivní léčivé přípravky nebo radioterapie

Současné užívání hydroxykarbamidu s jinými myelosupresivy nebo radioterapií zvyšuje pravděpodobnost útlumu kostní dřeně, podráždění žaludku, zánětu sliznic a dalších nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

Předchozí nebo souběžná radioterapie může způsobit zhoršení erytému.

Urikosurika

Jelikož hydroxykarbamid může zvýšit hladinu kyseliny močové v séru, může být nutné upravit dávku urikosurik.

Ve studiích se vyskytla analytická interference mezi hydroxykarbamidem a enzymy používanými pro stanovení močoviny, kyseliny močové a kyseliny mléčné (ureáza, urikáza, laktátdehydrogenáza), která ukázala falešně zvýšené hodnoty stanovení těchto enzymů u pacientů léčených hydroxykarbamidem.

Cytarabin

Ve studiích *in vitro* došlo ke zvýšení cytotoxicity cytarabinu a fluoropyrimidinů u buněk ošetřených hydroxykarbamidem. Zatím není známo, zda by tato interakce vedla v klinické praxi k synergické toxicitě nebo zda by vyžadovala úpravu dávky cytarabinu.

Infekce HIV - antivirové léčivé přípravky (např. didanosin, stavudin atd.)

U pacientů infikovaných HIV léčených didanosinem a stavudinem v kombinaci s hydroxykarbamidem se vyskytla fatální i nefatální pankreatitida.

Postmarketingové studie u pacientů infikovaných HIV léčených hydroxykarbamidem a antiretrovirovými léčivými přípravky zaznamenaly jaterní toxicitu a fatální selhání jater. U pacientů léčených kombinací hydroxykarbamidu, didanosinu a stavudinu bylo častěji hlášeno fatální onemocnění jater. Této kombinaci je třeba se vyhnout.

U pacientů infikovaných HIV léčených antiretrovirovými léčivými přípravky, včetně didanosinu nebo didanosinu a stavudinu v kombinaci s hydroxykarbamidem, byla hlášena, v některých případech závažná, periferní neuropatie (viz bod 4.4).

Interferon

Riziko toxické vaskulitidy je zvýšené u pacientů, kteří byli v minulosti nebo souběžně léčeni interferonem.

U pacientů s myeloproliferativním onemocněním, u kterých se rozvine cévní ulcerace kůže, by měla být vzhledem k potenciálně závažnému klinickému následku léčba hydroxykarbamidem přerušena a podle indikace by mělo být zahájeno podávání jiného léčiva snižující počet buněk.

Vakcíny obsahující živý virus

Při současném používání vakcín obsahujících živé patogeny existuje zvýšené riziko fatálního systémového onemocnění spojeného s očkováním. Vakcíny obsahující živé patogeny se nedoporučují pacientům s imunosupresí (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter u těhotných žen může způsobit poškození plodu a je známo, že je teratogenní na experimentálních modelech u mnoha druhů zvířat.

Dobře kontrolované studie u těhotných žen dosud nebyly provedeny. Pokud pacientka dostává přípravek Hydroxycarbamide Pharmacenter během těhotenství nebo pokud během užívání přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter otěhotní, je třeba upozornit na rizika pro plod. Je nutná odborná konzultace a mělo by se zvážit pečlivé sledování s příslušnými klinickými a ultrazvukovými vyšetřeními. Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během užívání přípravku neotěhotněly.

Kojení

Hydroxykarbamid se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojených dětí, je třeba kojení nebo užívání přípravku přerušit s ohledem na význam přípravku pro matku.

Fertilita

U mužů léčených hydroxykarbamidem byla vzácně pozorována azoospermie nebo oligospermie. Muži by měli být před zahájením léčby informováni o možnosti konzervace spermií.

Hydroxykarbamid může být genotoxický. Pokud tedy žena chce mít po léčbě hydroxykarbamidem děti, doporučuje se odborná konzultace. Muži by měli během léčby a jeden rok po ní používat účinnou antikoncepci.

4.7 Účinky přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řízení nebo obsluhu strojů nebyly dosud studovány. Protože přípravek může způsobovat ospalost a má další neurologické účinky (viz bod 4.8), může zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hlavním toxickým vedlejším účinkem hydroxykarbamidu je útlum kostní dřeně.

Během léčby hydroxykarbamidem u pacientů s myeloproliferativními poruchami se vyskytl zánět kožních cév toxického původu, včetně cévních ulcerací a gangrény. Toxický zánět kůže byl nejčastěji hlášen u pacientů, kteří byli v minulosti nebo souběžně léčeni interferonem. U některých pacientů byla při dlouhodobé denní udržovací léčbě hydroxykarbamidem po dobu několika let pozorována hyperpigmentace, atrofie kůže a nehtů, deskvamace, fialové papuly a alopecie. U pacientů infikovaných HIV, kteří dostávali hydroxykarbamid v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky, zejména didanosinem + stavudinem, byla pozorována fatální a nefatální pankreatitida, hepatotoxicita a závažná periferní neuropatie. U pacientů léčených hydroxykarbamidem v kombinaci s didanosinem, stavudinem a indinavirem byl medián snížení počtu CD4 buněk přibližně 100/mm³ (viz body 4.4 a 4.5). Nežádoucí účinky pozorované při souběžné léčbě léčivým přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter a radioterapií byly podobné jako při monoterapii Hydroxycarbamide Pharmacenter, především útlum kostní dřeně (leukopenie a anémie) a podráždění žaludku. Pokles počtu trombocytů (< 100 000/mm³) byl vzácný a obvykle se vyskytoval v případech významné leukopenie. Přípravek Hydroxycarbamide Pharmacenter může potencovat některé nežádoucí účinky (např. žaludeční nevolnost nebo zánět sliznice), které se obvykle vyskytují při ozařování.

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle orgánových systémů a podle četnosti výskytu s použitím následujících kategorií četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Orgánový systém (Výrazy MedDRA)	Frekvence	Výraz MedDRA
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Velmi časté	Azoospermie, oligospermie
<i>Infekční onemocnění a parazitární infekce</i>	Vzácné	Gangréna ¹
<i>Benigní, maligní a neurčené nádory (včetně cyst a polypů)</i>	Časté	Kožní nádor ² , (spinocelulární karcinom, bazocelulární karcinom)
<i>Hematologická a lymfatická onemocnění a jejich příznaky</i>	Velmi časté	Selhání kostní dřeně ⁴ , leukopenie, trombocytopenie ⁵ , anémie, Snížení počtu lymfocytů CD4
	Není známo	Megaloblastóza ³ , hemolytická anémie
<i>Metabolická a nutriční onemocnění a příznaky</i>	Velmi časté	Anorexie ⁶
	Vzácné	Syndrom nádorového rozpadu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Časté	Halucinace, dezorientace
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Křeče, závratě, periferní neuropatie, ospalost, bolest hlavy
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Infiltrace plic, plicní edém, plicní fibróza, dušnost
	Není známo	Pneumonitida, alveolitida, alergická alveolitida, intersticiální plicní onemocnění, kašel
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Průjem, zácpa, nevolnost ⁶ , zvracení ⁶ , stomatitida, pankreatitida ⁷ , mukozitida, břišní dyskomfort, dyspepsie
<i>Onemocnění jater a žlučových cest a jejich příznaky</i>	Časté	Hepatotoxicita ⁷ , zvýšené hladiny jaterních enzymů, cholestáza, hepatitida
	Není známo	Zvýšená hladina bilirubinu (hyperbilirubinémie)
<i>Onemocnění pohybového aparátu a pojivové tkáně a jejich příznaky</i>	Velmi vzácné	Systémový lupus erythematodes
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Velmi časté	Makulopapulózní vyrážka, obličejový erytém ² , akrální erytém ² , alopecie ² , dermatomyozitida ² , hyperpigmentace kůže ² , atrofie kůže ² , onemocnění nehtů ² , kožní vřed ² , deskvamace ² , papulózní vyrážka ² , vaskulitida (zánět cév v kůži)
	Velmi vzácné	Kožní lupus erythematosus
	Není známo	Aktinická keratóza ² , svědění ² , pigmentace nehtů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Velmi časté	Dysurie, zvýšená hladina kreatininu v séru, zvýšená hladina močoviny v séru a zvýšená hladina kyseliny močové.
	Není známo	Poškození ledvin
<i>Celkové příznaky, reakce v místě aplikace</i>	Velmi časté	Horečka, slabost, zimnice, malátnost
	Není známo	Horečka vyvolaná léčivým

		přípravkem, závratě, reakce z přecitlivělosti
--	--	---

- ¹ U pacientů s myeloproliferativními onemocněními léčených hydroxykarbamidem byly hlášeny záněty kůže toxického původu, včetně cévních ulcerací a gangrény. Riziko zánětu kůže toxického původu je zvýšené u pacientů, kteří byli v minulosti nebo souběžně léčeni interferonem.
- ² Léčba hydroxykarbamidem po předchozí radioterapii může zhoršit mukozitidu. Může způsobit recidivu erytému a hyperpigmentace v dříve ozářených tkáních. V ojedinělých případech, několik let po dlouhodobé léčbě hydroxykarbamidem byly pozorovány erytém, atrofie kůže a nehtů, deskvamace, alopecie, filalové papuly, dermatomyozitidě podobné kožní léze, aktinická keratóza, kožní nádor (spinocelulární karcinom), bazocelulární karcinom), kožní vředy (hlavně bércové), pruritus a hyperpigmentace kůže a nehtů.
- ³ Během léčby hydroxykarbamidem se může objevit megaloblastóza, která nereaguje na léčbu kyselinou listovou a vitamínem B₁₂.
- ⁴ Útlum kostní dřeně po ukončení léčby odezní; toxicita limitující dávku hydroxykarbamidu je útlum kostní dřeně.
- ⁵ U pacientů s myeloproliferativním onemocněním, jako je polycythaemia vera a trombocytémie, dlouhodobě léčených hydroxykarbamidem byla popsána sekundární leukémie. V současné době není známo, zda je sekundární účinek vyvolávající leukémii způsoben hydroxykarbamidem nebo základním onemocněním pacienta. Hydroxykarbamid může zpomalit plazmatickou clearance železa a snížit rychlost využití železa erytrocyty, ale neovlivňuje životnost erytrocytů.
- ⁶ Závažné příznaky žaludečních potíží (nevolnost, zvracení, anorexie) způsobené hydroxykarbamidem a kombinovanou radioterapií lze zvládnout dočasným přerušením léčby hydroxykarbamidem. Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou časté, ale zřídka vyžadují snížení dávky nebo přerušení léčby.
- ⁷ U pacientů infikovaných virem HIV byly hlášeny fatální a nefatální pankreatitida, hepatotoxicita a závažná periferní neuropatie při léčbě hydroxykarbamidem v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky, především didanosinem + stavudinem.
- ⁸ U pacientů léčených hydroxykarbamidem v kombinaci s didanosinem, stavudinem a indinavirem byl medián snížení počtu CD4 buněk přibližně 100/mm³.

Přecitlivělost

Horečka vyvolaná léčivými přípravky

Bylo hlášeno několik případů vysoké horečky vyžadující hospitalizaci (> 39 °C) se současnými gastrointestinálními, plicními, muskuloskeletálními, hepatobiliárními, dermatologickými nebo kardiovaskulárními příznaky. Příznak se obvykle objevil do 6 týdnů od zahájení léčby a odezněl okamžitě po ukončení léčby hydroxykarbamidem. Horečka se znovu objevila do 24 hodin po opakované aplikaci.

Ostatní

Makulopapulózní vyrážka, erytém v obličeji, periferní erytém, kožní ulcerace a kožní léze podobné dermatomyozitidě. U některých pacientů byla při dlouhodobé denní udržovací léčbě hydroxykarbamidem po dobu několika let pozorována hyperpigmentace, atrofie kůže a nehtů, deskvamace, fialové papuly a alopecie.

Kombinace přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter + radioterapie

Nežádoucí reakce pozorované při souběžné léčbě přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter a radioterapií byly podobné jako při monoterapii přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter, především útlum kostní dřeně (leukopenie a anémie) a podráždění žaludku. Téměř u všech pacientů, kteří dostávají adekvátní kombinovanou léčbu přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter + radioterapií, se vyvine leukopenie. Snížený počet trombocytů (< 100 000/mm³) byl vzácný, nejčastěji spojený s výraznou leukopenií. Hydroxycarbamide Pharmacenter může způsobit některé nežádoucí účinky (např. žaludeční nevolnost nebo mukozitida), které se obvykle vyskytují při ozařování.

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Okamžitá léčba spočívá ve výplachu žaludku a následné podpoře oběhu a dýchání, je-li to nutné. Dlouhodobě je třeba sledovat stav krvetvorného systému a v případě potřeby provést transfuzi.

U pacientů léčených několikanásobnou terapeutickou dávkou byla pozorována akutní mukokutánní toxicita. Byla pozorována bolest, fialový erytém, edém dlaní a plosek s následnou deskvamací, závažná generalizovaná hyperpigmentace kůže a těžká akutní stomatitida.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, hydroxykarbamid, ATC kód: L01XX05

Hydroxykarbamid je aktivní perorální protinádorový léčivý přípravek.

Nádorová onemocnění

Přestože přesný mechanismus účinku hydroxykarbamidu není znám, zdá se, že působí inhibicí syntézy DNA. Studie na potkanech a lidských tkáňových kulturách podporují hypotézu, že hydroxykarbamid vede k okamžité inhibici syntézy DNA tím, že působí jako inhibitor ribonukleotidreduktázy, ale nezasahuje do syntézy proteinů ani ribonukleové kyseliny.

Potenciace radioterapie

Existují tři hypotézy týkající se mechanismu účinku potenciace radioterapie u spinocelulárního karcinomu hlavy a krku (epidermoidního karcinomu). Studie *in vitro* na buňkách křečka čínského ukazují, že hydroxykarbamid je smrtelný pro buňky normálně odolné vůči záření ve fázi S a také udržuje ostatní buňky buněčného cyklu ve fázi G1 nebo stádiu pre-DNA syntézy, ve které jsou buňky nejcitlivější na záření. Třetí teorie mechanismu účinku je založena na studiích *in vitro* na buňkách HeLa. Zdá se, že hydroxykarbamid inhibuje normální opravu buněk poškozených, ale nezničených radioterapií tím, že inhibuje syntézu DNA, a tím snižuje míru jejich přežití. Nedochozí k žádným změnám v syntéze RNA a proteinů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po *perorálním* podání se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo do 2 hodin po podání a po 24 hodinách jsou sérové koncentrace prakticky nulové.

Distribuce

Hydroxykarbamid se rychle a široce distribuuje do celého těla, přičemž předpokládaný distribuční objem je podobný celkovému objemu vody. Poměr plazmy k ascitu se pohybuje mezi 2:1 až 7,5:1. Hydroxykarbamid se hromadí v leukocytech a erytrocytech a prochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Nejméně 50 % *perorální* dávky je přeměněno metabolickými cestami, které však nebyly přesně popsány. Jedním ze způsobů je pravděpodobně satureovatelný jaterní metabolismus. V dalším, sekundárním procesu rozkládá ureáza pocházející ze střevních bakterií hydroxykarbamid na kyselinu acetoxyhydroxamovou.

Eliminace

Rychlost renálního vylučování hydroxykarbamidu u lidí je pravděpodobně charakterizována kinetikou prvního řádu. U pacientů s nádory představovala renální eliminace 30–55 % podané dávky.

Speciální skupiny pacientů

Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly, že rozdíly ve farmakokinetických parametrech jsou způsobeny dětstvím, dospíváním, věkem, pohlavím nebo rasou.

Poškození ledvin

Vzhledem k tomu, že cesta eliminace je renální, je třeba u pacientů s poškozením ledvin zvážit snížení dávky.

Poškození jater

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje, podle kterých by bylo možné upravit dávkování u pacientů s poruchou funkce jater.

5.3 Výsledky předklinických studií bezpečnosti

Toxikologie

Ve studiích akutní toxicity byla perorální hodnota LD₅₀ hydroxykarbamidu 7 330 mg/kg tělesné hmotnosti u myši a 5 780 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů. Ve studiích subakutní a chronické toxicity na potkanech byly nejzřetelnějšími patologickými abnormalitami zřejmě na dávce závislá mírná až středně závažná hypoplazie kostní dřeně, plicní emfyzém a plicní infiltráty.

Při nejvyšších dávkách (1 260 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 37 dnů a 2 520 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 40 dnů) došlo k atrofii varlat a k zániku spermatogeneze. U několika zvířat bylo pozorováno poškození jaterních buněk s tukovou degenerací. U psů, s výjimkou nižších dávek, došlo obecně k mírnému až výraznému útlumu kostní dřeně.

Při vyšších dávkách (140–420 mg nebo 140–1 260 mg/kg tělesné hmotnosti/týden po dobu 3 nebo 7 dní v týdnu po dobu 12 týdnů) byla zjištěna růstová retardace, mírně zvýšená hladina glukózy v krvi, hemosideróza jater a sleziny. Byla také zaznamenána reverzibilní inhibice spermatogeneze. U opic byl zjištěn útlum kostní dřeně, lymfoidní atrofie sleziny a degenerativní změny epitelu tenkého a tlustého střeva. Při vyšších, často smrtelných dávkách (400–800 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 7–15 dnů) bylo pozorováno krvácení a překrvení plic, mozku a močových cest. U některých druhů laboratorních zvířat léčených vyššími dávkami, než jsou dávky používané v klinické praxi, byly pozorovány změny srdeční frekvence a krevního tlaku, ortostatická hypotenze, změny elektrokardiogramu, mírná hemolýza a/nebo methemoglobinémie.

Karcinogeneze, mutageneze, snížení plodnosti

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily karcinogenní potenciál hydroxykarbamidu. Léčivé přípravky, které zasahují do syntézy DNA, jako je hydroxykarbamid, mohou být potenciálně mutagenní a tato možnost by měla být zvážena před jejich použitím u mužů a žen, kteří plánují mít děti.

U potkanů způsobil hydroxykarbamid podávaný ve vysokých dávkách aspermatogenezi. U psů byla při vysokých dávkách pozorována reverzibilní zástava spermatogeneze.

Hydroxykarbamid je nepochybně genotoxický a je podezřelý z karcinogenity pro několik živočišných druhů, což znamená riziko karcinogenity také pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek: monohydrát laktózy, bezvodý citrát vápenatý, citrát disodný, stearan hořečnatý.

Obal tobolek: želatina, oxid titaničitý (E171).

6.2 Nekompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní požadavky na skladování

Skladujte při max. teplotě 30 °C. Lahvička musí být skladována těsně uzavřená, aby obsah byl chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

100 tobolek ve skleněné lahvičce jantarové barvy uzavřené indukčním těsnícím kroužkem polypropylenovým uzávěrem odolným proti otevření dětmi, krabička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další informace pro zacházení s přípravkem

Je třeba vzít v úvahu pokyny pro zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci. Pokud pacient užije obsah tobolek vysypáním do vody (viz bod 4.2), měl by být upozorněn, že se jedná o jed a je třeba s ním zacházet opatrně. Je třeba zdůraznit, že prášek by se neměl dostat na kůži nebo sliznici a při otvírání tobolek je třeba dbát na to, aby pacient prášek nevdechl.

Lidé, kteří neužívají léčivý přípravek Hydroxycarbamide Pharmacenter, by neměli být vystaveni riziku poškození při kontaktu s přípravkem. Aby se snížilo riziko kontaktu, měly by se v případě manipulace s hydroxykarbamidem, tvrdými tobočkami přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter nebo skleněnou dózou obsahující tvrdé tobolek léčivého přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter používat jednorázové rukavice.

Každý, kdo přijde do styku s léčivým přípravkem Hydroxycarbamide Pharmacenter, by si měl před a po manipulaci s tobočkami umýt ruce.

Pokud se prášek rozsype, měl by být okamžitě setřen vlhkým hadříkem na jedno použití a vyhozen spolu s prázdným obalem tobolek v uzavřeném obalu, např. v nylonovém sáčku. Přípravek by měl být uchováván mimo dosah dětí. Těhotné ženy by neměly přijít do styku s tobočkami obsahujícími hydroxykarbamid.

Aby se minimalizovalo riziko kontaktu s kůží, je třeba při manipulaci s tvrdými tobočkami obsahujícími hydroxykarbamid nebo se skleněnou dózou obsahující tvrdé tobolek léčivého přípravku Hydroxycarbamide Pharmacenter vždy používat vhodné ochranné rukavice.

To zahrnuje rozbalování a kontrolu během klinické praxe, v lékárnách a skladech a během praxe domácí péče, přepravu v rámci zařízení, dále přípravu a podání dávky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Poznámka: ✖✖ (dva křížky)

Klasifikace: **Skupina II/2**

Přípravek je léčivý přípravek vázaný na lékařský předpis, který je dostupný osobám oprávněným čerpat všeobecnou zdravotní péči na základě lékařského předpisu s omezenou platností a může být užíván po stanovení diagnózy specialistou/nemocnicí a pod stálým dohledem specialisty (S).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmacenter Europe Kft.
2089 Telki, Zápor utca 1.
Maďarsko

8. ČÍSLO ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

OGYI-T-24061/01 100× skleněná dóza jantarové barvy.

9. DATUM PRVNÍHO VYDÁNÍ/OBNOVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI.

Datum první registrace: 23. května 2022

10. REVIZE TEXTU

23. května 2022