

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.09.2017 № 1117
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6720/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.07.2020 № 1609
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6720/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ГІДРОКСИСЕЧОВИНА МЕДАК
(HYDROXYUREA MEDAC)

Склад:

діюча речовина: гідроксикарбаміду (гідроксисечовини);
1 капсула містить 500 мг гідроксикарбаміду (гідроксисечовини);
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; кальцію цитрат; натрію цитрат; магнію стеарат;
оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі желатинові капсули білого кольору, що містять майже білого кольору порошок.

Фармакотерапевтична група. Інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Точний механізм протипухлинної дії препарату не з'ясований, але вважається, що вона пов'язана з блокуванням рибонуклеотидредуктазного комплексу, що спричиняє пригнічення синтезу ДНК. Клітинна стійкість, як правило, обумовлена збільшеним рівнем рибонуклеотидредуктази в результаті ампліфікації гена.

Фармакокінетика.

Інформація з фармакокінетики обмежена. Препарат добре всмоктується з травного тракту, біодоступність – повна. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 0,5-2 години після прийому.

Гідроксикарбамід проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Метаболізм гідроксикарбаміду у людей детально не вивчався.

Гідроксисечовина частково виводиться нирковою екскрецією. Період напіввиведення препарату становить 3-4 години. Від 9 до 95 % препарату виводиться з організму із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів, хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) у хронічній або прогресуючій стадії хвороби.

Лікування пацієнтів, хворих на есенціальну тромбоцитемію або поліцитемію з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Якщо під час лікування виявлено гіперчутливість, застосування препарату слід припинити.

Пригнічена функція кісткового мозку (вміст лейкоцитів менше $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів – менше $100 \times 10^9/\text{л}$) або наявність тяжкої форми анемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження *in vitro* продемонструвало здатність гідроксикарбаміду підвищувати цитотоксичну дію ара-С та флюоропіримідинів.

Гідроксисечовина може посилити антиретровірусну активність інгібіторів зворотної транскриптази, таких як диданозин і ставудин. Гідроксисечовина пригнічує синтез ВІЛ ДНК та реплікацію ВІЛ за рахунок зменшення кількості внутрішньоклітинних дезоксинуклеотидів. Гідроксисечовина може також посилювати потенційні побічні ефекти інгібіторів зворотної транскриптази, такі як гепатотоксичність, панкреатит і периферична нейропатія.

Дослідження показали, що існує аналітична інтерференція гідроксикарбаміду з ферментами (уреазою, уриказою та лактатдегідрогеназою), які використовуються для визначення сечовини, сечової кислоти і молочної кислоти, що призводить до хибнопозитивних результатів у пацієнтів, які отримували гідроксикарбамід.

Вакцинація.

Існує підвищений ризик серйозних інфекцій з летальними наслідками у разі супутнього застосування живих вакцин. Живі вакцини не рекомендується застосовувати пацієнтам з ослабленим імунітетом.

Особливості застосування.

Під час лікування препаратом необхідно перевіряти показники крові, так само як і функції нирок і печінки. Досвід лікування хворих із порушеннями функції нирок або печінки обмежений. Тому лікування таких хворих проводять з обережністю та під постійним наглядом, особливо на початку лікування.

Гідроксикарбамід може викликати пригнічення кісткового мозку, що найчастіше проявляється лейкопенією, а також (рідше) тромбоцитопенією та анемією.

Повний аналіз крові, включаючи визначення рівня гемоглобіну, загальної кількості лейкоцитів, диференційований підрахунок тромбоцитів слід проводити на регулярній основі, а також після встановлення індивідуальної оптимальної дози. Періодичність контролю визначається індивідуально, але нормальний період – щотижня. При зменшенні вмісту лейкоцитів у крові до рівня менше $2,5 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів до рівня менше $100 \times 10^9/\text{л}$ лікування слід припинити, доки вміст їх не відновиться до норми.

У разі пропуску прийому препарату наступну дозу слід приймати після консультації з лікарем.

У разі виникнення анемії до або під час проведення лікування червоні кров'яні клітини можуть бути заміщені. Минущий мегалобластичний еритропоез часто спостерігається на початку курсу терапії гідроксикарбамідом. Морфологічна зміна нагадує перніціозну анемію, але не пов'язана з дефіцитом вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти.

Під час застосування препарату необхідно вживати досить велику кількість рідини.

У пацієнтів, які отримують тривале лікування гідроксикарбамідом при мієлопроліферативних захворюваннях, таких як справжня поліцитемія і тромбоцитемія, може розвиватись вторинний лейкоз. Якою мірою це пов'язано з основним захворюванням чи з лікуванням гідроксикарбамідом, дотепер невідомо.

Були повідомлення щодо раку шкіри у пацієнтів, які довготривало приймали гідроксисечовину. Пацієнтам слід рекомендувати захищати шкіру від впливу сонця. Крім того, пацієнти повинні проводити самоінспекцію шкіри під час лікування і після припинення

терапії гідроксисечовиною і проходити перевірку на вторинні злоякісні новоутворення під час планових обстежень.

Гідроксисечовина може індукувати розвиток болючих виразок ніг, що зазвичай погано лікуються та потребують припинення лікування гідроксисечовиною. Після припинення лікування виразки поступово загоюються протягом кількох тижнів.

Під час терапії гідроксикарбамідом у хворих з мієлопроліферативними захворюваннями спостерігалися шкірні токсичні васкуліти, у тому числі васкулітні виразки і гангрена. Ризик токсичних васкулітів збільшується у хворих, які отримують або отримували інтерферон у минулому. Дигітальна локалізація цих васкулітних виразок і прогресуючий клінічний перебіг периферичної судинної недостатності, що призводить до інфарктного ураження дигітальних ділянок або гангрени, чітко відрізняється від типових шкірних виразок, зазвичай описаних при застосуванні гідроксикарбаміду. Через потенційно небезпечний клінічний наслідок шкірних васкулітних виразок у пацієнтів з мієлопроліферативними захворюваннями у разі розвитку васкулітних виразок застосування гідроксикарбаміду слід припинити і призначити альтернативні циторедуктивні препарати.

Інтерстиціальні захворювання легень, включаючи фіброз легень, інфільтрацію легенів, пневмоніт і альвеоліт/алергічний альвеоліт, повідомлювались у пацієнтів, які лікували мієлопроліферативні новоутворення і можуть бути пов'язані з летальними випадками. Пацієнти з лихоманкою, кашлем, задишкою або іншими респіраторними симптомами, необхідно ретельно обстежити, дослідити і лікувати.

При виникненні легневих ускладнень негайно припинити застосування гідроксимочевини та розпочати лікування кортикостероїдами.

Гідроксикарбамід може бути генотоксичним. Чоловікам під час терапії та протягом ще 3 місяців після завершення терапії необхідно користуватися надійними протизаплідними засобами. Вони повинні бути проінформовані про можливість консервації сперми до початку терапії.

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей препарат.

Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до дії гідроксисечовини і можуть потребувати зниження дози.

Гідроксикарбамід слід з обережністю призначати пацієнтам, які проходять або раніше проходили супутню променевию чи цитотоксичну терапію. У цих випадках пацієнти мають підвищений ризик пригнічення функції кісткового мозку, подразнення шлунка і мукозиту. Крім того, може спостерігатися загострення еритеми, спричиненої попереднім або одночасним опроміненням.

Вакцинація

Супутнє застосування Гідроксисечовини медак із живою противірусною вакциною може потенціювати реплікацію вірусу вакцини та/або може посилити деякі побічні реакції вірусу вакцини, оскільки нормальні механізми захисту можуть бути пригнічені гідроксикарбамідом. Вакцинація живою вакциною пацієнтів, що приймають Гідроксисечовину медак, може призвести до серйозної інфекції. Гуморальна імунна відповідь пацієнта на вакцину може бути зменшена. Застосування живих вакцин слід уникати під час лікування і протягом принаймні 6 місяців після закінчення лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Гідроксисечовина може бути потужним мутагенним агентом. У дослідженнях на тваринах була виявлена підвищена частота вроджених вад. Гідроксисечовину не слід застосовувати вагітним, крім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування гідроксикарбамідом. Гідроксисечовину не слід призначати вагітним, жінкам, що годують груддю, крім випадків, коли користь переважає ризику. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати протизаплідні запобіжні заходи перед початком і під час лікування препаратом.

Якщо вагітність настає під час лікування, необхідно запропонувати пацієнтці генетичну консультацію. Гідроксикарбамід проникає через плаценту.

Період годування груддю

Оскільки гідроксикарбамід екскретується в грудне молоко, перед початком лікування грудне годування слід припинити.

Фертильність

Гідроксикарбамід може бути генотоксичним, тому пацієнткам, які планують завагітніти після терапії гідроксикарбамідом, рекомендується генетична консультація.

Чоловікам під час терапії та протягом ще 3 місяців після завершення терапії необхідно користуватися надійними протизаплідними засобами. Їх слід проінформувати про можливість консервації сперми до початку лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Швидкість реакції може бути порушена під час застосування гідроксисечовини. Це слід враховувати, коли необхідна підвищена увага, наприклад при управлінні автотранспортом та роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи.

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід роботи в онкології та гематології. Усі схеми дозування препарату мають ґрунтуватися на фактичній або ідеальній масі тіла хворого (залежно від того, яка з них є меншою).

Лікування хронічного мієлолейкозу. Гідроксисечовина зазвичай призначається у початковій дозі 40 мг/кг маси тіла на добу з урахуванням рівня лейкоцитів у крові. Дозу слід зменшити удвічі (20 мг/кг на добу), якщо рівень лейкоцитів знижується нижче $20 \times 10^9/\text{л}$. Потім дозування корегується індивідуально для підтримання кількості лейкоцитів на рівні $5-10 \times 10^9/\text{л}$. Дозу гідроксисечовини слід зменшити, якщо кількість лейкоцитів у крові є меншою за $5 \times 10^9/\text{л}$, та слід збільшити, якщо кількість лейкоцитів у крові є більшою за $10 \times 10^9/\text{л}$.

Якщо рівень лейкоцитів падає нижче $2,5 \times 10^9/\text{л}$ або ж кількість тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$, терапію слід припинити до встановлення нормальних показників крові.

Достатній період для досягнення антинеопластичного ефекту – 6 тижнів. У випадку, коли відзначається прогресування захворювання, застосування препарату потрібно негайно припинити. Якщо спостерігається відповідний терапевтичний ефект, лікування продовжують на необмежений термін.

Лікування есенціальної тромбоцитемії. Початковою дозою гідроксисечовини є 15 мг/кг/добу, яку коригують для підтримання кількості тромбоцитів у крові на рівні $600 \times 10^9/\text{л}$, слідкуючи, щоб рівень лейкоцитів був не нижче за $4 \times 10^9/\text{л}$.

Лікування поліцитемії. Гідроксисечовину починають призначати у дозі 15-20 мг/кг/добу. Далі дозування підбирають індивідуально для підтримання гематокриту на рівні нижче 45 % та тромбоцитів нижче $400 \times 10^9/\text{л}$. У більшості пацієнтів це досягається постійним прийомом гідроксисечовини у дозі 500-1000 мг щодня.

Якщо рівень гематокриту та кількість тромбоцитів у крові успішно контролюються, терапію слід продовжувати на невизначений термін.

Діти. Оскільки ці захворювання у дітей є рідкістю, режим дозування для дітей не вивчений.

Люди літнього віку. Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до дії гідроксисечовини і можуть потребувати зниження дози.

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю. Відсутня достатня інформація. Немає рекомендацій щодо режиму дозування для цієї групи пацієнтів.

Діти.

Безпека та ефективність лікування препаратом у даної категорії пацієнтів не встановлені.

Передозування.

У хворих, які застосовували препарат у дозах, що в кілька разів перевищували звичайні рекомендовані, спостерігалися гострі патології шкірних покривів та слизових оболонок, а

саме: подразнення, фіолетова еритема, набряк долонь і ступень із подальшим лущенням шкіри рук і ніг, інтенсивна генералізована гіперпігментація шкіри та стоматит.

Необхідне негайне лікування, яке включає промивання шлунка з подальшою підтримувальною терапією та моніторингом гемопоетичної системи.

Побічні реакції.

Пригнічення кісткового мозку є дозообмежуючим фактором токсичності. Шлунково-кишкові побічні реакції є поширеними, але вони рідко потребують зниження дози або припинення лікування.

Побічні реакції за частотою виникнення розподіляються на такі категорії:

дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); поодинокі ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Поширені: пригнічення кісткового мозку, лейкопенія, мегалобластоз. Непоширені: тромбоцитопенія, анемія.
З боку імунної системи	Рідко поширені: реакції гіперчутливості.
Розлади обміну речовин і харчування	Непоширені: анорексія. Рідко поширені: синдром лізису пухлини. Невідомо: гіперкаліємія.
З боку психіки	Рідко поширені: галюцинації.
З боку нервової системи	Непоширені: периферична нейропатія ¹ . Рідко поширені: неврологічні розлади, включаючи головний біль, запаморочення, дезорієнтацію, судоми.
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Рідко поширені: гострі легеневі розлади, включаючи дифузну легеневу інфільтрацію, гарячку, задишку, алергічний альвеоліт. Поодинокі: фіброз легень. Невідомо: Інтерстиціальні захворювання легень
З боку шлунково-кишкового тракту	Поширені: діарея, запор. Непоширені: панкреатит ¹ , нудота, блювання, стоматит.
З боку гепатобіліарної системи	Непоширені: гепатотоксичність ¹ , підвищення рівня печінкових ферментів та білірубину крові.
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Поширені: шкірні виразки (особливо виразки гомілки). Непоширені: макулопапульозні висипання, еритема обличчя, акральна еритема, актинічний кератоз, рак шкіри (плоскоклітинний рак, базально-клітинний рак). Рідко поширені: алопеція. Поодинокі: дерматоміозитоподібні зміни шкіри, шкірний та системний червоний вовчак, гіперпігментація шкіри, атрофія шкіри, пігментація нігтів, атрофія нігтів, свербіж, фіолетові папули, лущення, шкірний васкуліт, гангрена.
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Непоширені: перехідна дисфункція ниркових каналців, що супроводжується підвищенням сечової кислоти в крові, збільшення рівня сечовини в крові і підвищення рівня креатиніну крові. Рідко поширені: дизурія. Поодинокі: ниркова недостатність.
З боку статевих органів та молочних залоз	Дуже поширені: азооспермія, олігоспермія.
Загальні порушення	Непоширені: гарячка на тлі прийому ліків, озноб, нездужання.

¹Випадки розвитку панкреатиту і гепатотоксичності (інколи з летальним наслідком), а також тяжкої периферичної нейропатії відмічені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували гідроксикарбамід сумісно з антиретровірусними препаратами, зокрема диданозином у комбінації зі ставудином.

Доброякісні, зляжкісні та неуточнені новоутворення (у т. ч. кісти і поліпи).

У пацієнтів, які отримують тривале лікування гідроксикарбамідом при мієлопроліферативних захворюваннях, таких як справжня поліцитемія і тромбоцитемія, може розвиватись вторинний лейкоз. Якою мірою це пов'язано з основним захворюванням чи з лікуванням гідроксикарбамідом, дотепер невідомо.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи.

Під час лікування гідроксикарбамідом може виникати мегалобластичний еритропоез, що не відповідає на терапію фолієвою кислотою або вітаміном В₁₂.

Пригнічення кісткового мозку зникає разом із припиненням терапії.

Препарат може також знижувати кліренс заліза з плазми і знижувати ефективність утилізації заліза еритроцитами, однак це не впливає на тривалість життя еритроцитів.

Метаболізм і розлади харчування.

У період постмаркетингового нагляду були виявлені випадки гіпонатріємії.

З боку нервової системи.

Високі дози препарату можуть спричинити помірну сонливість.

Шлунково-кишкові розлади.

Тяжкі шлунково-кишкові розлади (анорексія, нудота, блювання), викликані комбінацією прийому препарату та опроміненням, зазвичай вдається контролювати за допомогою тимчасового припинення прийому препарату.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

Гідроксисечовина може посилювати запалення слизових оболонок після опромінення. Це може призвести до повторного виникнення еритеми і гіперпігментації в раніше опроміненних тканинах.

У пацієнтів, які в минулому одержували променевоу терапію, може спостерігатися загострення пострадіаційної еритеми.

Еритема, атрофія шкіри та нігтів, лущення, фіолетові папули, алопеція, зміни шкіри, подібні до дерматоміозиту, актинічний кератоз, рак шкіри (плоскоклітинний рак, базальноклітинний рак), шкірні токсичні васкуліти, включаючи васкулітні виразки (особливо виразки гомілки) і гангрену, свербіж, гіперпігментація шкіри та нігтів були виявлені в окремих випадках після багаторічної щоденної підтримувальної терапії гідроксисечовиною.

Інші ефекти.

Больове відчуття або дискомфорт унаслідок запалення слизових оболонок у місці опромінення (мукозити) зазвичай можна купірувати застосуванням місцевих анестетиків або пероральних анагетиків. Якщо реакція має тяжкий характер, лікування препаратом слід тимчасово припинити; якщо ефект є винятково тяжким, може знадобитися тимчасове припинення також і променевої терапії. Однак необхідність припинення обох цих форм лікування спостерігалось лише іноді.

Застосування препарату у комбінації з променевою терапією.

Побічні ефекти, що спостерігалися при комбінованому лікуванні препаратом та опромінюванні, подібні до описаних при монотерапії препаратом: головним чином – пригнічення функції кісткового мозку (анемія і лейкопенія) та подразнення стінок шлунка. У разі одночасного застосування препарату з променевою терапією лейкопенія спостерігалася майже в усіх хворих. Іноді (і тільки при наявності вираженої лейкопенії) відзначалося зменшення вмісту тромбоцитів до значень менше $100 \times 10^9/\text{л}$. Під час лікування препаратом можуть посилюватися деякі побічні реакції, що зустрічаються при проведенні променевої терапії, наприклад порушення функції шлунка і мукозити.

Повідомлення про очікувані побічні реакції.

Повідомлення про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають велике значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського

засобу. Повідомлення про побічні реакції від співробітників сфери охорони здоров'я надходять згідно з чинним законодавством у сфері обігу лікарських засобів на території України.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей і захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 капсул у блістерах з алюмінієвої фольги і ПВХ-плівки; по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мБХ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

15.07.2020