

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ГІДРОКСИСЕЧОВИНА МЕДАК**  
**(HYDROXYUREAMEDAC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 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.

**Фармакотерапевтична група.** Інші антинеопластичні засоби. Код АТСL01X X05.

**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.**

Препарат протипоказаний хворим із пригніченою функцією кісткового мозку (вміст лейкоцитів менше  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) або при наявності тяжкої форми анемії. Препарат треба з обережністю застосовувати хворим, які нещодавно одержували інтенсивну променевою терапією або хіміотерапією іншими цитотоксичними препаратами.

Препарат протипоказаний хворим з гіперчутливістю до гідроксисечовини або до будь-якого іншого компонента. Якщо було виявлено гіперчутливість, лікування слід припинити.

**Спосіб застосування та дози.**

Внутрішньо, капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи!

Усі схеми дозування препарату мають ґрунтуватися на фактичній або ідеальній масі тіла хворого (залежно від того, яка з них є меншою).

Терапію має проводити лікар, який має досвід роботи в онкології та гематології.

Лікування препаратом можна комбінувати з променевою терапією.

Рекомендована кратність прийому препарату 1 раз на день.

*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:* оскільки люди літнього віку більш чутливі до гідроксисечовини, вони потребують зменшення дозування індивідуально.

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

### **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 застотою виникнення були розподілені на наступні категорії:

Дуже поширені ( $\geq 1/10$ );

Поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Непоширені ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ );

Рідко поширені ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

Поодинокі ( $< 1/10\ 000$ ), невідомі (не можна оцінити на основі наявних даних).

**Таблиця 1**

<i>Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи</i>	<b>Поширені</b> Пригнічення кісткового мозку лейкопенія, мегалобластоз. <b>Непоширені:</b> Тромбоцитопенія, анемія.
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	<b>Рідко поширені</b> Неврологічні розлади, включаючи головний біль, запаморочення, дезорієнтацію, судоми.
<i>Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>	<b>Рідко поширені:</b> Гострі легеневі реакції, включаючи дифузні легеневі інфільтрати; лихоманка; задишка; алергічний альвеоліт.
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	<b>Поширені</b> Діарея, запор. <b>Непоширені:</b> Нудота, блювання, стоматит.
<i>Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів</i>	<b>Непоширені:</b> Перехідна дисфункція ниркових каналців супроводжується підвищенням сечової кислоти в крові, збільшення сечовини в крові і підвищення рівня креатиніну крові <b>Рідко поширені</b> Дизурія. <b>Поодинокі:</b> Ниркова недостатність.

<i>Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини</i>	<b>Непоширені:</b> Макулопапульозний висип, еритема обличчя, акральна еритема.  <b>Рідко поширені:</b> Алопеція. <b>Поодинокі:</b> Дерматоміозит-подібні зміни шкіри, гіперпигментація шкіри, атрофія шкіри, пігментація нігтів, атрофія нігтів, шкірні виразки (особливо виразки гомілки), свербіж, актинічний кератоз, рак шкіри (плоскоклітинний рак, базально-клітинний рак), фіолетові папули, лущення.
<i>Розлади обміну речовин і харчування</i>	<b>Непоширені:</b> Анорексія <b>Рідко поширені</b> Синдром лізису пухлини.
<i>Загальні порушення та порушення у місці введення</i>	<b>Непоширені:</b> Лихоманка на тлі прийому ліків озноб, нездужання, набряки.
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	<b>Рідко поширені</b> Реакції гіперчутливості.
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	<b>Непоширені:</b> Підвищення рівня печінкових ферментів та рівня білірубину крові.
<i>Психіатричні розлади</i>	<b>Рідко поширені</b> Галюцинації.

*Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* пригнічення функції кісткового мозку (лейкопенія, анемія, епізодично тромбоцитопенія). Аномалії картини еритроцитів: на ранніх стадіях лікування гідроксикарбамідом часто спостерігається мегалобластичний еритропоез, що має помірний характер. Морфологічні зміни при цьому нагадують злоякісну анемію, однак вони не пов'язані з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub> або фолієвої кислоти.

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

*Шлунково-кишкові розлади:* стоматит, анорексія, нудота, блювання, понос або запор, викликані комбінацією прийому препарату та опроміненням, зазвичай вдається усунути тимчасовим припинням прийому препарату, лише в окремих випадках було необхідне тимчасове припинення опромінення.

*Розлади гепатобіліарної системи:* у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які одночасно приймали антиретровірусну терапію (особливо диданозин та ставудин), відзначались випадки панкреатиту та гепатотоксичності (іноді з летальним наслідком), тяжкої периферичної нейропатії.

*Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини:* гідроксисечовина може посилити запалення слизових оболонок після опромінення. Це може призвести до повторного виникнення еритеми і гіперпигментація в раніше опромінені тканинах.

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

Гіперпигментація шкіри, атрофія шкіри, пігментація нігтів, атрофія нігтів, шкірні виразки (особливо виразки гомілки), свербіж, актинічний кератоз, рак шкіри (плоскоклітинний рак, базально-клітинний рак), фіолетові папули, лущення були частково виявлені в окремих випадках після багатьох років довгострокової щоденної підтримуючої терапії гідроксисечовиною.

Під час терапії гідроксисечовиною у пацієнтів з мієлопрофіліративними розладами можливий розвиток васкуліту шкіри, який може супроводжуватися виразками і гангrenoю. Ризик розвитку васкуліту шкіри підвищується у пацієнтів, які перед тим або одночасно отримували терапію інтерфероном.

*Неврологічні розлади:*

Вживання великих доз препарату може призводити до помірної сонливості.

*Розлади з боку сечовидільної системи:* дизурія, препарат епізодично може спричинити тимчасове порушення функції ниркових каналців, що супроводжується збільшенням вмісту сечової кислоти в сироватці, азоту сечовини крові (АСК) і креатиніну, були повідомлення про аномальну затримку сульфобромфталейну.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи):*

При тривалому лікуванні гідроксисечовиною мієлопроліферативних захворювань, таких, як поліцитемія, тромбоцитопенія, може розвинути вторинна лейкемія. Якою мірою це пов'язано з основними захворюваннями або лікуванням гідроксисечовиною, на даний момент невідомо.

*Інші ефекти.* Больове відчуття або дискомфорт унаслідок запалення слизових оболонок умісті опромінення (мукозити) зазвичай можна купірувати застосуванням місцевих анестетиків або пероральних анальгетиків. 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 спостерігалась 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 однієї променевої терапії, наприклад порушення функції шлунка і мукозити.

### ***Передозування.***

У хворих, які застосовували препарат у дозах, що в кілька разів перевищували звичайні рекомендовані, спостерігалися болючість, фіолетова еритема, набряк долонь рук і ступнів ніг із подальшим лущенням шкіри рук і ніг, інтенсивна генералізована гіперпігментація шкірити тяжкий гострий стоматит. У цих випадках потрібно тимчасово припинити прийом препарату.

Первинне лікування складається з промивання шлунка, потім призначається підтримуюча терапія та моніторинг клітинного складу крові.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Гідроксисечовина є потужним мутагенним агентом. В експериментах на тваринах була виявлена підвищена частота вроджених вад. Гідроксисечовину не слід призначати вагітним, крім винятків, якщо користь переважає ризику. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати протизаплідні запобіжні заходи перед початком і під час лікування.

Якщо вагітність все одно настає під час лікування – необхідно попередити хвору про потенційну небезпеку для плода. Жінкам репродуктивного віку слід уникати настання вагітності під час лікування препаратом.

Гідроксисечовина проникає через плаценту. Препарат проникає у грудне молоко. Тому, враховуючи важливість лікування для матері, необхідно припинити годування груддю.

Гідроксисечовина є генотоксичною, тому 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.

### ***Діти.***

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

### ***Особливості застосування.***

Лікування препаратом слід проводити під наглядом лікаря. Перед початком і періодично під час лікування препаратом необхідно перевіряти лабораторні показники функцій кісткового мозку, нирок і печінки.

Визначення рівня гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів слід проводити принаймні щотижня, протягом усього періоду лікування препаратом. При зменшенні вмісту лейкоцитів в 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. Якщо хворий висловлює відповідне бажання або якщо він відчуває утруднення у проковтуванні

капсул, вміст капсули можна розчинити у склянці води і негайно випити. При цьому деякі водонерозчинні допоможні речовини вмісту капсул можуть плавати на поверхні розчину. Під час застосування препарату необхідно вживати досить велику кількість рідини.

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

Є доцільною перевірка стану шкіри протягом курсу лікування гідроксисечовиною, оскільки був зареєстрований один випадок карциноми шкіри.

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.

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

Гідроксисечовину не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом Lapp-лактази або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Можливість реагувати може бути порушена під час лікування гідроксисечовиною. Це слід мати на увазі коли необхідна підвищена увага, наприклад для управління автомобілем.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.***

При одночасному застосуванні препарату з іншими мієлосупресивними препаратами або променевою терапією ступінь пригнічення функцій кісткового мозку або розвиток інших побічних ефектів може зростати. Дослідження *in vitro* виявило можливість підвищення цитотоксичної дії ара-С та флюоропіримідинів. Чи призводить ця взаємодія до клінічно кооперативних токсичності або до необхідності коригування дози, поки не ясно.

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 підвищувати потенційні побічні ефекти інгібіторів зворотної транскриптази, такі як панкреатит і периферична нейропатія. Оскільки є вірогідність того, що вживання препарату призведе до збільшення вмісту сечової кислоти в крові, може знадобитися коригування дози урикозуричних препаратів (препарати, що підвищують виділення сечової кислоти з організму).

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Гідроксикарбамід – протипухлинний препарат алкілюючої дії. Точний механізм протипухлинної дії препарату не з'ясований, але вважається, що протипухлинна дія препарату пов'язана з пригніченням синтезу ДНК, при цьому препарат не впливає на синтез РНК та білка.

#### ***Фармакокінетика.***

Препарат добре всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 2 години після прийому, а через 24 години у сироватці практично не виявляється. Гідроксисечовина частково виводиться нирковою екскрецією. Період напіввиведення препарату становить 3-4 години. Приблизно 80 % препарату виводиться з організму з сечею протягом 12 годин (50 % у незмінному стані). Компоненти препарату проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості.***

Желатинові капсули, що містять майже білого кольору порошок.

#### ***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 блистерах з алюмінієвої фольги і ПВХ-плівки. По 10 блистерів у коробці з картону пакувального.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціалпрепарате мбХ, Німеччина/Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H., Germany.

**Місцезнаходження.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/ Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.