

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydroxycarbamid Eugia, 500 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 500 mg hydroksykarbamidu.

Substancja czynna o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 42,50 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Zielone, nieprzezroczyste wieczko i różowawo-pomarańczowy korpus OP, żelatynowe kapsułki twarde w rozmiarze „0” z nadrukiem „H500” na korpusie, wypełnione białym do żółtawo-białym krystalicznym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*, CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji choroby na etapie leczenia wstępnego, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiego zmniejszenia leukocytozy oraz jako leczenie paliatywne w przypadkach opornych lub nietolerujących innych alternatywnych metod terapeutycznych.

Leczenie dorosłych pacjentów z nadpłytkowością samoistną lub czerwienicą prawdziwą z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien prowadzić wyłącznie lekarz z doświadczeniem w onkologii lub hematologii. Dawki ustala się na podstawie rzeczywistej lub należnej masy ciała pacjenta, w zależności od tego, która z tych wartości jest mniejsza.

Przewlekła białaczka szpikowa (CML)

Leczenie podtrzymujące objawowej leukocytozy i nadpłytkowości na etapie leczenia wstępnego i (lub) opieka paliatywna nad pacjentami leczonymi z powodu przewlekłej białaczki szpikowej.

Zaleca się leczenie ciągłe [20 do 30 mg/kg masy ciała (mc.) w pojedynczej dawce dobowej].

Aby móc określić skuteczność leczenia, należy je kontynuować przez sześć tygodni.

W przypadku regresji wielkości guza lub zatrzymania jego wzrostu leczenie będzie kontynuowane.

„Leczenie powinno być monitorowane poprzez powtarzanie morfologii krwi”

Należy wziąć pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne.

Jeśli liczba białych krwinek spadnie poniżej $2,5 \times 10^9/L$ lub liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/L$, leczenie należy przerwać aż do zwiększenia ich liczby do wartości bliskich prawidłowym. W takiej sytuacji liczba białych krwinek i płytek krwi powinna być monitorowana co najmniej co 3 dni.

W przypadku znacznej odpowiedzi klinicznej terapia może być kontynuowana przez czas nieokreślony, pod warunkiem, że pacjent jest pod odpowiednią obserwacją i nie wykazuje nietypowych lub ciężkich reakcji.

Jednoczesne stosowanie hydroksykarbamidu z innymi lekami mielosupresyjnymi może wymagać dostosowania dawek.

Odpowiedni okres próbny do określenia działania przeciwnowotworowego produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia wynosi sześć tygodni. Leczenie należy przerwać na czas nieokreślony w przypadku znacznego postępu choroby. Jeśli występuje znacząca odpowiedź kliniczna, leczenie może być kontynuowane przez czas nieokreślony.

Nadpłytkowość samoistna

W przypadku nadpłytkowości samoistnej hydroksykarbamid jest zwykle podawany w dawce początkowej wynoszącej 15 mg/kg mc. na dobę, z możliwością dostosowania dawki w celu utrzymania liczby płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/L$ bez obniżania liczby białych krwinek poniżej $4 \times 10^9/L$.

Czerwienica prawdziwa

W przypadku czerwienicy prawdziwej podawanie hydroksykarbamidu należy rozpocząć od dawki 15-20 mg/kg mc. na dobę. Dawkę hydroksykarbamidu należy dostosować indywidualnie, aby utrzymać hematokryt poniżej 45% i liczbę płytek krwi poniżej $400 \times 10^9/L$. U większości pacjentów można to osiągnąć, podając hydroksykarbamid w sposób ciągły, w średnich dawkach dobowych wynoszących od 500 do 1000 mg.

Jeśli hematokryt i liczba płytek krwi są wystarczająco kontrolowane, leczenie może być kontynuowane przez czas nieokreślony.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń u dzieci, nie ustalono schematów dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie hydroksykarbamidu i mogą wymagać mniejszych dawek.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Wydalenie przez nerki stanowi drogę eliminacji hydroksykarbamidu, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki hydroksykarbamidu w tej populacji.

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest niewielkie. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.4).

Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych.

Sposób podawania

Kapsułki należy połknąć w całości i nie dopuścić do ich rozpadu w jamie ustnej.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułek w całości, można je otworzyć, a zawartość rozpuścić w szklance wody i natychmiast wypić (patrz punkt 6.6). Niektóre substancje pomocnicze mogą nie rozpuścić się całkowicie i pozostać na powierzchni płynu.

Zaleca się naciśnięcie tylko jednego końca kapsułki w celu wyjęcia jej z blistra, zmniejszając w ten

sposób ryzyko odkształcenia lub pęknięcia kapsułki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia.

- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia ($< 2,5 \times 10^9$ leukocytów/L), małopłytkowość ($< 100 \times 10^9$ płytek krwi/L) lub ciężka niedokrwistość.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child Pugh), ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min), ciąża, karmienie piersią (patrz punkt „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”), jednoczesne leczenie przeciwretrowirusowe zakażenia wirusem HIV, szczepionka przeciwko żółtej febrze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczegółne ostrzeżenia

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego. Ze względu na działanie mielosupresyjne produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia, może wystąpić granulocytopenia, małopłytkowość i niedokrwistość, które rzadko występowały bez istniejącej wcześniej leukopenii (granulocytopenia jest pierwszym i najczęstszym z tych objawów); uzasadnia to regularne monitorowanie parametrów hematologicznych.

Stwierdzenie granulocytopenii poniżej $1\,000/\text{mm}^3$ lub trombocytopenii poniżej $100\,000/\text{mm}^3$ zasadniczo wskazuje na konieczność przerwania leczenia.

„Jeśli liczba białych krwinek spadnie poniżej $2,5 \times 10^9/\text{L}$ lub liczba płytek krwi spadnie poniżej $100 \times 10^9/\text{L}$, leczenie należy przerwać aż do zwiększenia ich liczby do wartości bliskich prawidłowym, aż do zwiększenia ich liczby do wartości bliskich prawidłowym”.

Po przerwaniu leczenia regeneracja szpiku kostnego następuje szybko (patrz punkt Środki ostrożności dotyczące stosowania). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia z powodu chorób mieloproliferacyjnych zgłaszano ciężkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). W przypadku utrzymującej się niedokrwistości należy wykonać badania laboratoryjne w kierunku hemolizy. Odnotowano również ponowne wystąpienie niedokrwistości hemolitycznej po ponownym zastosowaniu produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia. W przypadku potwierdzenia rozpoznania niedokrwistości hemolitycznej należy przerwać leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia.

Jeśli wcześniej występowała niedokrwistość, należy ją wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia.

Ryzyko wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego jest większe u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej radioterapię lub chemioterapię, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia u tych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie podawania produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia i innych leków mielosupresyjnych może wymagać dostosowania dawki. Ciężka mielosupresja może prowadzić do gorączki i zakażeń. Należy monitorować pacjentów w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia oraz niezwłocznie wdrożyć leczenie.

Nieprawidłowości erytrocytów: na początku leczenia często obserwuje się makrocytozę, która ustępuje samoistnie. Nie jest to związane z niedoborem kwasu foliowego lub witaminy B₁₂. Makrocytoza może maskować wtórne objawy niedoboru kwasu foliowego, dlatego zaleca się regularne oznaczanie kwasu foliowego w surowicy krwi.

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej radioterapię, może wystąpić nasilenie rumienia popromiennego podczas podawania produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV podczas leczenia hydroksykarbamidem i didanozyną z lub bez stawudyny zgłaszano przypadki zapalenia trzustki zakończone i niezakończone zgonem. Podczas obserwacji po wprowadzeniu hydroksykarbamidu do obrotu u pacjentów zakażonych wirusem HIV podczas leczenia hydroksykarbamidem i innymi lekami przeciwretrowirusowymi zgłaszano hepatotoksyczność i niewydolność wątroby zakończone zgonem. Przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem zgłaszano najczęściej u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem w skojarzeniu z didanozyną i stawudyną. Należy unikać takiego skojarzenia. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, którzy byli leczeni hydroksykarbamidem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, w tym dydanozyną ze stawudyną lub bez niej, zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej, w niektórych przypadkach o ciężkim przebiegu.

Zmiany skórne przypominające zapalenie naczyń, w tym owrzodzenia i zgorzel, wystąpiły u pacjentów z zespołem mieloproliferacyjnym podczas leczenia produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia. Zmiany te były najczęściej zgłaszane u pacjentów leczonych w przeszłości lub obecnie interferonem. Ze względu na możliwy ciężki przebieg u tych pacjentów, leczenie produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia należy przerwać i w razie potrzeby rozważyć alternatywne leczenie.

U pacjentów otrzymujących hydroksykarbamid w ramach długotrwałego leczenia zespołów mieloproliferacyjnych, takich jak czerwienica pierwotna i nadpłytkowość, rozwinęła się wtórna białaczka. Nie ustalono, czy wystąpienie wtórnej białaczki jest spowodowane przyjmowaniem produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia, czy chorobą podstawową. U pacjentów długotrwale przyjmujących hydroksykarbamid zgłaszano przypadki raka skóry. Pacjentom należy zalecić ochronę skóry przed działaniem promieni słonecznych. Ponadto należy badać skórę pacjentów podczas i po zakończeniu leczenia hydroksykarbamidem oraz podczas rutynowych wizyt kontrolnych poddawać badaniom przesiewowym w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych.

Zaburzenia układu oddechowego

U pacjentów leczonych na mieloproliferacyjne nowotwory złośliwe zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym zwłóknienia płuc, nacieków w płucach, zapalenia płuc i alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych oraz zapalenia pęcherzyków płucnych, mogące prowadzić do zgonu. Należy ściśle monitorować, badać i odpowiednio leczyć pacjentów, u których wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego. Niezwłoczne zaprzestanie podawania hydroksykarbamidu i zastosowanie kortykosteroidów wydaje się sprzyjać ustąpieniu objawów ze strony płuc (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie diurezy:

W przypadku ciężkiej leukocytozy, znacznej splenomegalii lub dużego stężenia kwasu moczowego zaleca się spożywanie dużych ilości płynów w celu uzyskania obfitej diurezy.

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego jednocześnie z żywymi, atenuowanymi szczepionkami, fenytoiną i fosfenytoiną (patrz punkt 4.5).

Genotoksyczność

Ze względu na genotoksyczność hydroksykarbamidu, kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni począć dziecka podczas leczenia hydroksykarbamidem. U kobiet w wieku rozrodczym przed podaniem hydroksykarbamidu należy sprawdzić, czy nie jest ona w ciąży. Należy poinformować mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym o ryzyku i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz odpowiednio przez co najmniej 3 miesiące i 6 miesięcy po zakończeniu leczenia hydroksykarbamidem (patrz punkt 4.6).

Płodność

Leczenie hydroksykarbamidem może mieć wpływ na płodność u mężczyzn. Dlatego też mężczyźni, którzy będą stosować produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia, należy poinformować przed rozpoczęciem leczenia o ryzyku uszkodzenia plemników i możliwości zabezpieczenia nasienia (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności hydroksykarbamidu u dzieci.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Cotygodniowe kontrole parametrów hematologicznych na początku leczenia. Kontrole będą przeprowadzane w odstępach zgodnych z tolerancją hematologiczną i obserwowaną odpowiedzią (patrz punkt Szczególne ostrzeżenia).

Kontrola czynności nerek i monitorowanie diurezy.

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia może powodować masywną lizę komórek, szczególnie na początku leczenia, hiperurykemię i hiperurykozurię, którym należy zapobiegać (poprzez przyjmowanie dużej ilości płynów, alkalizację moczu, zastosowanie leku zmniejszającego stężenie kwasu moczowego moczu) oraz monitorować w trakcie leczenia. Hydroksykarbamid może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, dlatego konieczne może być dostosowanie dawkowania leku z moczniakiem.

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia jest wydalany głównie przez nerki, w przypadku potwierdzonej niewydolności nerek należy zachować ostrożność przy jego podawaniu.

Zakłócanie działania systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy

Hydroksykarbamid może fałszywie zawyżać wyniki pomiaru stężenia glukozy z czujnika niektórych systemów ciągłego monitorowania glikemii (ang. *Continuous Glucose Monitoring*, CGM), co może prowadzić do hipoglikemii, jeśli dawkowanie insuliny opiera się na wynikach pomiaru stężenia glukozy z czujnika.

Jeżeli systemy CGM mają być stosowane równocześnie z leczeniem hydroksykarbamidem, należy skonsultować się z lekarzem przepisującym CGM w sprawie konieczności rozważenia alternatywnych metod monitorowania stężenia glukozy.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ciężkie zaburzenia żołądkowe, takie jak nudności, wymioty, jadłowstręt, spowodowane skojarzonym leczeniem, można zwykle opanować poprzez przerwanie podawania produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia.

Ból i dyskomfort wywołany zapaleniem napromieniowanych błon śluzowych (zapalenie błon śluzowych) można na ogół opanować poprzez zastosowanie miejscowych leków znieczulających lub doustne podanie leków przeciwbólowych. Jeżeli reakcja jest ciężka, podawanie produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia może zostać tymczasowo przerwane.

Jeżeli jest ona wyjątkowo ciężka, napromienianie może zostać tymczasowo odłożone.

Wspólne interakcje dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepów w chorobach nowotworowych często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność krzepliwości w tych chorobach, do której dodaje się możliwość interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a chemioterapią przeciwnowotworową, wymaga, w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, zwiększenia częstości kontroli INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. *International Normalized Ratio*).

Przeciwwskazane skojarzenia

Patrz punkt 4.3.

Szczepionka przeciwko żółtej febrze

Ryzyko uogólnionej choroby poszczepiennej prowadzącej do zgonu.

Niezalecane skojarzenia

Patrz punkt 4.4.

Fenytoina (oraz przez ekstrapolację fosfenytoina)

Ryzyko wystąpienia drgawek w wyniku zmniejszonego wchłaniania z przewodu pokarmowego samej fenytoiny przez lek cytotoksyczny lub ryzyko zwiększonej toksyczności lub utraty skuteczności leku cytotoksycznego w wyniku zwiększonego metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę lub fosfenytoinę.

Żywe szczepionki atenuowane, z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia i szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może nasilać replikację wirusa szczepionkowego i (lub) zwiększać niekorzystne skutki szczepionki, ponieważ naturalne mechanizmy obronne organizmu mogą być tłumione przez produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia szczepienie szczepionką zawierającą żywe drobnoustroje może prowadzić do ciężkiego zakażenia. Odpowiedź przeciwciał pacjenta na szczepionki może być zmniejszona.

Istnieje ryzyko rozpowszechnienia się, potencjalnie śmiertelnej choroby wywołanej przez szczepionkę. Ryzyko to jest zwiększone u osób z obniżoną odpornością spowodowaną chorobą podstawową.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania żywych szczepionek.

Jeśli jest dostępna, należy zastosować szczepionkę inaktywowaną (poliomyelitis).

Skojarzenie, które należy wziąć pod uwagę

Leki immunosupresyjne

Nadmierna immunosupresja z ryzykiem zespołu limfoproliferacyjnego.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia i innych leków mielosupresyjnych lub radioterapii może zwiększać ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego lub innych działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Należy wziąć pod uwagę działanie promieniowrażliwiające produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia w przypadku radioterapii.

Inne interakcje

Badania wykazały, że istnieje interferencja analityczna pomiędzy hydroksykarbamidem a enzymami (ureazą, urykazą i dehydrogenazą mlekową) stosowanymi do oznaczania mocznika, kwasu moczowego i kwasu mlekowego, co daje fałszywie zawyżone wyniki u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na działanie genotoksyczne hydroksykarbamidu, kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni począć dziecka podczas leczenia hydroksykarbamidem. U kobiet w wieku

rozrodczym przed podaniem hydroksykarbamidu należy sprawdzić, czy nie jest ona w ciąży. Mężczyznom poddawany leczeniu zaleca się stosowanie bezpiecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Dane dotyczące stosowania hydroksykarbamidu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach na kilku gatunkach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Hydroksykarbamid ma działanie genotoksyczne i może być szkodliwy dla płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Podczas rozpoczynania leczenia:

Należy poinformować pacjentki o ryzyku dla płodu w przypadku ekspozycji na produkt leczniczy podczas ciąży,

Ważne jest, aby przed podaniem hydroksykarbamidu potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży za pomocą testu ciążowego,

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Ze względu na genotoksyczność, leczony mężczyzna (lub jego partnerka) musi stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.4).

W przypadku narażenia na hydroksykarbamid pacjentek w ciąży lub w przypadku ciąży u partnerek pacjentów narażonych na hydroksykarbamid (patrz punkt 4.4), należy rozważyć ścisłą obserwację z przeprowadzeniem odpowiednich badań klinicznych, biologicznych i ultrasonograficznych w specjalistycznych ośrodkach.

Karmienie piersią

Hydroksykarbamid przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych hydroksykarbamidu u niemowląt, karmienie piersią jest przeciwwskazane i dlatego należy je przerwać na okres leczenia (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania wykazują zwiększoną częstość występowania azoospermii lub oligozoospermii (na ogół odwracalnej) u mężczyzn leczonych produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia. Z tego powodu leczenie może mieć wpływ na płodność u mężczyzn. Mężczyzn leczonych produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia należy poinformować o ryzyku uszkodzenia plemników i możliwości zabezpieczenia nasienia rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia hydroksykarbamidem zdolność reagowania może być upośledzona. Należy o tym pamiętać, gdy wymagana jest wzmożona uwaga, np. przy prowadzeniu pojazdów i obsługiowaniu maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaobserwowano następujące działania niepożądane, które zostały wymienione poniżej według następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Klasyfikacja wg MedDRA
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Oligospermia, azospermia na ogół odwracalna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zgorzel
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zmniejszenie liczby limfocytów CD4, leukocytopenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistości
	Częstość nieznana	Niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zapalenie naczyń skórnych, zapalenie skórno-mięśniowe, łysienie, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, złuszczenie skóry, zanik skóry, owrzodzenie skóry, rumień skóry, rumień przebarwienia, choroby paznokci
	Częstość nieznana	Pigmentacja paznokci, toczень rumieniowaty skórny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja
	Rzadko	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	Omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drgawki, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, senność, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zapalenie trzustki, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, dyskomfort w żołądku, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestaza, zapalenie wątroby
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Bolesne oddawanie moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, mocznica, urykemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie

Nadwrażliwość

Wysoka gorączka

Zgłaszano występowanie wysokiej gorączki (> 39°C), niezakaźnej i w niektórych przypadkach wymagającej hospitalizacji, izolowanej lub związanej z objawami żołądkowo-jelitowymi, płucnymi, mięśniowo-szkieletowymi, wątrobowo-żółciowymi, dermatologicznymi lub sercowo-naczyniowymi. Gorączka pojawiała się zazwyczaj w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego

Hydroxycarbamid Eugia i ustępowała szybko po odstawieniu hydroksykarbamidu. Gorączka występowała ponownie w ciągu 24 godzin od wznowienia leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów otrzymujących hydroksykarbamid w dawkach kilkakrotnie większych niż zalecane obserwowano ostre objawy śluzówkowo-skórne. Obserwowano również bolesność, fioletowy rumień, obrzęk dłoni i stóp, a następnie łuszczenie się skóry dłoni i podeszw stóp, ciężką uogólnioną hiperpigmentację skóry i zapalenie jamy ustnej.

Natychmiastowe leczenie obejmuje płukanie żołądka, a następnie leczenie podtrzymujące i monitorowanie czynności układu krwiotwórczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX05.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania hydroksykarbamidu nie jest znany. Najważniejszym efektem działania hydroksykarbamidu wydaje się być blokowanie układu reduktazy rybonukleotydowej, co skutkuje zahamowaniem syntezy DNA. Oporność komórkowa jest zwykle spowodowana zwiększonym poziomem reduktazy rybonukleotydowej w wyniku amplifikacji genu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Informacje farmakokinetyczne są ograniczone. Hydroksykarbamid dobrze się wchłania, a biodostępność po podaniu doustnym jest całkowita. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 0,5 do 2 godzin.

Dystrybucja

Hydroksykarbamid przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Metabolizm hydroksykarbamidu nie został dokładnie zbadany u ludzi.

Eliminacja

Hydroksykarbamid jest częściowo wydalany przez nerki. Udział tej drogi eliminacji w całkowitej eliminacji hydroksykarbamidu jest nieznany, ponieważ frakcje podanej dawki wykrywane w moczu wahały się od 9 do 95%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach dotyczących toksyczności najczęściej obserwowanymi objawami były: zahamowanie szpiku kostnego, zanik tkanki limfatycznej oraz zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita grubego i cienkiego.

U niektórych gatunków zaobserwowano wpływ na układ krążenia i zaburzenia hematologiczne.

Ponadto u szczurów nastąpił zanik jąder z obniżoną spermatogenezą, podczas gdy u psów odnotowano odwracalne zatrzymanie spermatogenezy.

Hydroksykarbamid jest niewątpliwie genotoksyczny w szerokim zakresie testowanych systemów.

Chociaż nie przeprowadzono konwencjonalnych długoterminowych badań w celu oceny potencjału rakotwórczego hydroksykarbamid, przyjmuje się, że hydroksykarbamid jest czynnikiem rakotwórczym u różnych gatunków.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Kwas cytrynowy

Disodu fosforan

Magnezu stearynian

Wieczko:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Indygotyna (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Korpus:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tusz do nadruku (czarny):

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia, 500 mg, kapsułki, twarde są dostępne w blisterach (tj. w blisterach z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium lub blisterach z przezroczystej folii PVC/Aclar/Aluminium) zawierających 20 lub 100 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz wszystkie materiały użyte do rekonstytucji, rozcieńczenia i podania muszą zostać usunięte zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi leków przeciwnowotworowych, z uwzględnieniem obowiązujących przepisów dotyczących usuwania odpadów niebezpiecznych.

Osoby nieprzyjmujące produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia nie powinny być narażone na jego działanie. Aby zmniejszyć ryzyko narażenia, podczas pracy z produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia należy nosić jednorazowe rękawiczki do chemioterapii. Każda osoba mająca kontakt z produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia powinna umyć ręce przed i po kontakcie z kapsułkami. Kobiety w ciąży nie powinny mieć styczności z produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia.

W przypadku rozsypania proszku należy go natychmiast wytrzeć jednorazowym wilgotnym ręcznikiem, a następnie usunąć tak jak puste kapsułki do zamkniętego pojemnika, np. plastikowej torebki. Produkt leczniczy Hydroxycarbamid Eugia należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci i zwierząt domowych. Jeśli kapsułki są otwierane przez fachowy personel medyczny, podobnie jak w przypadku każdego leku cytostatycznego, z produktem leczniczym Hydroxycarbamid Eugia należy obchodzić się ostrożnie. Podczas otwierania kapsułek należy nosić rękawiczki ochronne i maskę oraz zachować niezbędne środki ostrożności w celu uniknięcia kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi oraz wdychania produktu leczniczego. Po użyciu produktu leczniczego Hydroxycarbamid Eugia należy umyć ręce wodą z mydłem.

Należy zawsze przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z lekami cytotoksycznymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, level 2
Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28658

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2024-10-15

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

2024-11-07