

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Гідроксикарбамід-Віста (Hydroxycarbamide-Vista)

Склад:

діюча речовина: гідроксикарбамід;

1 капсула містить 500 мг гідроксикарбаміду;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; кислота лимонна безводна; натрію гідрофосфат безводний; магнію стеарат;

оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), еритрозин (Е 127), індигокармін (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули №0 з непрозорим рожевим корпусом та непрозорою світло-зеленою кришкою, що містять від білого до майже білого кольору однорідний порошок.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби та імуномодулючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Гідроксикарбамід.

Код АТХ L01X X05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Гідроксикарбамід є пероральним протипухлинним засобом. Точний механізм протипухлинної дії препарату не з'ясований, але вважається, що вона пов'язана з пригніченням синтезу ДНК.

Фармакокінетика

Після перорального прийому гідроксикарбамід добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 2 години після прийому. Через 24 години концентрація в сироватці крові дорівнює 0. Приблизно 80 % пероральної або внутрішньовенної дози лікарського засобу від 7 до 30 мг/кг можуть бути виведені з сечею протягом 12 годин. Гідроксикарбамід проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Гідроксикарбамід добре розподіляється в організмі.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування пацієнтів, хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ):

- як фаза лікування до ІТК (інгібітори тирозинкінази) до підтвердження злиття BCR-ABL з негайною потребою у терапії через високий вміст лейкоцитів і тромбоцитів;
- як паліативна допомога пацієнтам у бластній фазі з лейкоцитозом та тромбоцитозом.

Лікування раку шийки матки у комбінації із променевою терапією.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
Пригнічена функція кісткового мозку (вміст лейкоцитів менше $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитів – менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$) або наявність тяжкої форми анемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Мієлосупресивна активність може бути посилена попередньою або супутньою променевою чи цитотоксичною терапією. Панкреатит з летальним наслідком та без виникав у ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час терапії гідроксикарбамідом та диданозином, зі ставудином або без нього. Під час постмаркетингового спостереження за ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які отримували гідроксикарбамід та інші антиретровірусні засоби, повідомляли про гепатотоксичність та печінкову недостатність, що призводить до летального наслідку. Про летальні наслідки, пов'язані з печінкою, повідомляли найчастіше у пацієнтів, які отримували комбінацію гідроксикарбаміду, диданозину та ставудину, тому цього поєднання слід уникати. Повідомляли про периферичну невропатію, що була тяжкою в деяких випадках у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували гідроксикарбамід у поєднанні з антиретровірусними засобами, включаючи диданозин, зі ставудином або без нього (див. розділ «Особливості застосування»). 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Втручання в систему безперервного моніторингу рівня глюкози

Гідроксисечовина може хибно підвищувати результати показників глюкози у системах постійного моніторингу глюкози (ПМГ). Це може призвести до пропуску епізодів гіпоглікемії, а також може спричинити гіпоглікемію, якщо при дозуванні інсуліну покладатися на результати вимірювання глюкози датчиками.

При призначенні гідроксисечовини пацієнтам, які використовують ПМГ, необхідно проконсультуватися з лікарем, який призначає ПМГ, щодо необхідності розгляду альтернативних методів моніторингу рівня глюкози.

Особливості застосування

Кістковий мозок

До початку лікування та під час лікування препаратом необхідно перевіряти показники крові, включаючи у разі необхідності дослідження кісткового мозку, так само як і функції нирок і печінки. Якщо функціонування кісткового мозку пригнічене, лікування препаратом Гідроксикарбамід-Віста не слід розпочинати. Загальний аналіз крові, включаючи визначення рівня гемоглобіну, загальної кількості лейкоцитів і тромбоцитів, слід проводити не рідше одного разу на тиждень протягом усього курсу терапії гідроксикарбамідом. При зменшенні кількості лейкоцитів у крові до рівня менше $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів до рівня менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$ лікування слід припинити. Кількість лейкоцитів та тромбоцитів слід перевірити повторно через 3 дні та продовжити лікування, якщо їх вміст відновився до норми.

Гідроксикарбамід може спричиняти пригнічення кісткового мозку, що найчастіше і найперше проявляється лейкопенією. Тромбоцитопенія та анемія виникають рідше і рідко спостерігаються без попередньої лейкопенії. З більшою імовірністю пригнічення функції кісткового мозку може виникнути у пацієнтів, які раніше отримували променеву терапію або хіміотерапевтичні цитотоксичні препарати. Таким пацієнтам лікарський засіб Гідроксикарбамід-Віста слід використовувати з обережністю. Після відміни лікування препаратом Гідроксикарбамід-Віста одужання після мієлосупресії відбувається швидко.

Анемія

У разі виникнення тяжкої анемії до проведення лікування червоні кров'яні клітини можуть бути заміщені. Якщо під час лікування виникає анемія, її лікування слід проводити, не припиняючи терапію лікарським засобом Гідроксикарбамід-Віста. Аномалії еритроцитів, минулий мегалобластичний еритропоез часто спостерігається на початку курсу терапії гідроксикарбамідом. Морфологічна зміна нагадує перніціозну анемію, але не пов'язана з дефіцитом вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти. Макроцитоз може маскувати розвиток дефіциту фолієвої кислоти, тому рекомендується регулярне визначення фолієвої кислоти в сироватці крові. Гідроксикарбамід може також затримати кліренс заліза у плазмі крові і зменшити швидкість використання заліза еритроцитами, але, схоже, це не змінює час життя еритроцитів.

Повідомлялося про випадки гемолітичної анемії у пацієнтів, які отримували гідроксикарбамід для лікування мієлопроліферативних захворювань. Пацієнти, у яких розвивається тяжка

анемія, повинні пройти лабораторні дослідження для визначення гемолізу. У разі встановлення діагнозу гемолітичної анемії застосування гідроксикарбаміду слід припинити

Опромінення

У пацієнтів, які в минулому одержували променеву терапію, може спостерігатися загострення пострадіаційної еритеми при застосуванні гідроксикарбаміду.

Функція нирок

Гідроксикарбамід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із вираженою нирковою дисфункцією.

ВІЛ

Гідроксикарбамід не призначений для застосування у поєднанні з антиретровірусними препаратами у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, оскільки це може спричинити неефективність лікування та токсичність (у деяких випадках - летальну) у пацієнтів з ВІЛ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Онкологічні захворювання

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

Повідомляли про рак шкіри у пацієнтів, які отримували гідроксикарбамід тривалий час. Пацієнтам слід порадити захищати шкіру від впливу сонця. Крім того, пацієнти повинні проводити самообстеження шкіри під час лікування та після припинення терапії гідроксикарбамідом і піддаватися обстеженню на вторинні злоякісні новоутворення під час звичайних спостережень.

Токсичність васкуліту

Під час терапії гідроксикарбамідом у пацієнтів із мієлопроліферативними захворюваннями спостерігалися шкірні токсичні васкуліти, у тому числі васкулітні виразки і гангрена. Ризик токсичних васкулітів збільшується у пацієнтів, 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 гангрен, 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.

Сечова кислота

Про можливість збільшення сечової кислоти в сироватці крові, що призводить до

розвитку подагри або, в гіршому випадку, подагричної нефропатії, слід пам'ятати пацієнтам, які отримували гідроксикарбамід, особливо при застосуванні з іншими цитотоксичними засобами. Тому важливо регулярно контролювати рівень сечової кислоти та підтримувати високий рівень споживання рідини під час лікування.

Вакцинація

Супутнє застосування гідроксисечовини 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, які приймають препарат Гідроксикарбамід-Віста, 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 та індивідуальної консультації спеціаліста (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Респіраторні захворювання

Повідомляли про інтерстиціальне захворювання легенів, включаючи легеневий фіброз, інфільтрацію легенів, пневмоніт та альвеоліт/алергічний альвеоліт у пацієнтів, які отримували лікування з приводу мієлопроліферативного новоутворення, що може бути пов'язано з летальним наслідком. За пацієнтом, у якого спостерігається пірексія, кашель, задишка або інші респіраторні симптоми, слід ретельно спостерігати, обстежувати та лікувати. Негайне припинення терапії гідроксисечовиною та лікування кортикостероїдами призводить до зникнення легневих проявів (див. розділ «Побічні реакції»).

Втручання в систему безперервного моніторингу рівня глюкози

Гідроксисечовина може хибно підвищувати результати показників глюкози у системах постійного моніторингу глюкози (ПМГ). Це може спричинити гіпоглікемію, якщо при дозуванні інсуліну покладатися на результати вимірювання глюкози датчиками.

При призначенні гідроксисечовини пацієнтам, які використовують ПМГ, необхідно проконсультуватися з лікарем, який призначає ПМГ, щодо необхідності розгляду альтернативних методів моніторингу рівня глюкози.

Лактоза

Лікарський засіб Гідроксикарбамід-Віста містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей препарат.

Натрій

1 капсула лікарського засобу Гідроксикарбамід-Віста містить 36,00 мг натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Гідроксикарбамід не слід призначати вагітним, крім випадків, коли користь переважає ризики. Гідроксикарбамід може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці.

Період годування груддю

Гідроксикарбамід екскретується у грудне молоко. Через можливість виникнення серйозних побічних реакцій від гідроксикарбаміду у дітей, яких годують груддю, слід припинити годування груддю або застосування препарату Гідроксикарбамід-Віста з урахуванням важливості терапії препаратом для матері.

Гідроксикарбамід не слід призначати матерям, які годують груддю, за винятком випадків, коли користь переважає ризики.

Фертильність

Препарати, що впливають на синтез ДНК, такі як гідроксикарбамід, можуть бути потужними мутагенними агентами. Лікар повинен ретельно розглянути можливість терапії гідроксикарбамідом, перш ніж призначати цей препарат пацієнтам чоловікам або жінкам, які планують зачаття.

Оскільки гідроксикарбамід є цитотоксичним засобом, було виявлено тератогенний ефект у деяких видів тварин.

У щурів і собак високі дози гідроксикарбаміду пригнічували вироблення сперми.

Пацієнтам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії та щонайменше 6 місяців після терапії.

У чоловіків спостерігалася азоо- або олігоспермія, іноді оборотна. Пацієнтів чоловічої статі перед початком терапії слід поінформувати про можливість збереження сперми. Гідроксикарбамід може бути генотоксичним.

Чоловікам, які проходять терапію, рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції під час терапії та щонайменше через 1 рік після неї.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Гідроксикарбамід може спричиняти сонливість. Пацієнти, які його приймають, не повинні керувати автомобілем або іншими механізмами, крім випадків, коли встановлено, що препарат не впливає на фізичні та розумові здібності.

Спосіб застосування та дози

Схеми лікування можуть бути безперервними або переривчастими. Безперервний режим краще підходить для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу, тоді як переривчастий режим, зі зменшеним впливом на кістковий мозок, є більш задовільним для лікування раку шийки матки.

Лікування гідроксикарбамідом слід розпочинати за 7 днів до початку терапії опроміненням. Якщо гідроксикарбамід застосовувати одночасно із променевою терапією, як правило, коригування дози опромінення не потрібне.

Достатній період для досягнення антинеопластичного ефекту – 6 тижнів. Якщо спостерігається відповідний терапевтичний ефект, лікування слід продовжити на необмежений термін за умови, що пацієнт знаходиться під належним наглядом та не спостерігаються серйозні побічні реакції. 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 (див. розділ «Протипоказання»). У такому випадку повторне дослідження крові необхідно провести через 3 дні та відновити лікування гідроксикарбамідом після встановлення нормальних показників крові. Зазвичай відновлення функції кісткового мозку проходить швидко. Якщо цього не відбулося впродовж паралельної терапії гідроксикарбамідом та опроміненням, променева терапія може бути перервана. Лікування важкої анемії можливо проводити без відміни терапії гідроксикарбамідом.

препарату Гідроксикарбамід-Віста.

Біль або дискомфорт від запалення слизових оболонок в опроміненому місці (мукозит) зазвичай контролюється місцевими анестетиками та пероральними анальгетиками. Якщо реакція виражена, терапію препаратом Гідроксикарбамід-Віста можна тимчасово перервати. Якщо реакція надзвичайно важка, можна відкласти променеву терапію.

Безперервна терапія

Гідроксикарбамід зазвичай слід призначати одноразово у дозі 20-30 мг/кг маси тіла на добу. Дозування має залежити від фактичної або оптимальної маси тіла пацієнта, орієнтуючись на меншу величину. Терапію слід контролювати повторними аналізами крові.

Переривчаста терапія

Лікарський засіб Гідроксикарбамід-Віста слід призначати разово у дозі 80 мг/кг кожні три дні. З використанням періодичних режимів прийому вірогідність зменшення кількості лейкоцитів падає, проте якщо все таки рівень лейкоцитів зменшився, слід пропустити 1 або більше доз препарату Гідроксикарбамід-Віста.

Одночасне застосування лікарського засобу Гідроксикарбамід-Віста з іншими мієлосупресивними засобами може спричинити необхідність коригування дозування.

Особливі групи населення

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 гідроксикарбаміду і можуть потребувати зниження дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки ниркова екскреція є способом виведення

препарату з організму, слід враховувати зниження дозування гідроксикарбаміду для цієї популяції.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Якщо пацієнт бажає або не може проковтнути капсули, їх вміст можна вилити у склянку води та негайно випити. Вміст капсул не можна вдихати або допускати потрапляння на шкіру або слизові оболонки. Розлитий розчин капсули слід негайно прибрати.

Діти

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

Передозування

Негайне лікування включає промивання шлунка з подальшою підтримувальною терапією та моніторингом гемопоетичної системи.

У пацієнтів, 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 гіперпигментація шкіри та стоматит.

Побічні реакції

Пригнічення кісткового мозку є дозообмежувальним фактором токсичності. Шкірні токсичні васкуліти, включаючи васкулітні виразки та гангрену, спостерігалися у пацієнтів із мієлопроліферативними порушеннями у період терапії гідроксикарбамідом. Ризик виникнення токсичного васкуліту збільшується у пацієнтів, які отримували попередню або супутню терапію інтерфероном.

У деяких пацієнтів спостерігається гіперпигментація, пигментація нігтів, атрофія шкіри та нігтів, лущення, фіолетові папули та алопеція після декількох років тривалої щоденної підтримувальної терапії гідроксикарбамідом.

Випадки панкреатиту, гепатотоксичності та вираженої периферичної нейропатії, в тому числі з летальним наслідком, спостерігалися у пацієнтів з ВІЛ, які приймали гідроксикарбамід одночасно з антиретровірусними засобами, зокрема диданозином плюс ставудином. У пацієнтів, які отримували гідроксикарбамід у поєднанні з диданозином, ставудином та індинавіром, було виявлено середнє зниження клітин CD4 приблизно до рівня 100/мм³ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції, що спостерігаються при комбінованій терапії гідроксикарбамідом та променевою терапією, були подібними до тих, про які повідомляли при застосуванні лише

гідроксикарбаміду, насамперед пригнічення функції кісткового мозку (лейкопенія та анемія) та подразнення шлунка.

Майже у всіх пацієнтів, які отримують достатній курс комбінованої терапії гідроксикарбамідом та опроміненням, розвивається лейкопенія. Зниження кількості тромбоцитів ($<100000/\text{мм}^3$) трапляється рідко і зазвичай при наявності вираженої лейкопенії.

Гідроксикарбамід може потенціювати деякі побічні реакції, які зазвичай спостерігаються лише при опроміненні, такі як шлункові розлади та мукозит.

Підвищена чутливість

Гарячка, спричинена ліками

Повідомляли про високу температуру ($>39^\circ\text{C}$), що потребувала госпіталізації в деяких випадках, одночасно зі шлунково-кишковими, легенежими, кістково-м'язовими, гепатобіліарними, дерматологічними або серцево-судинними проявами. Початок, як правило, виникав протягом 6 тижнів після початку лікування та швидко зникав після припинення прийому гідроксикарбаміду. Після повторного введення гарячка знову виникла протягом 24 годин.

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).

Клас системи органів	Частота/Побічна реакція
<i>Інфекції та інвазії</i>	Рідко поширені: гангрена
<i>Доброякісні та злоякісні новоутворення (у т. ч. кісти і поліпи)</i>	Поширені: рак шкіри
<i>З боку системи кровотворення та лімфатичної системи</i>	Дуже поширені: пригнічення функції кісткового мозку, зменшення кількості CD4 лімфоцитів, лейкопенія, тромбоцитопенія, зменшення кількості тромбоцитів, анемія Частота невідома: гемолітична анемія
<i>Розлади обміну речовин і харчування</i>	Дуже поширені: анорексія Рідко поширені: синдром лізису пухлин
<i>З боку психіки</i>	Поширені: галюцинації, дезорієнтація
<i>З боку нервової системи</i>	Поширені: судоми, запаморочення, периферична нейропатія ¹ , сонливість, головний біль
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>	Поширені: фіброз легень, набряк легень, легенева інфільтрація, задишка Частота невідома: інтерстиціальна хвороба легенів, пневмоніт, альвеоліт, алергічний альвеоліт, кашель
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Дуже поширені: панкреатит ¹ , нудота, блювання, діарея, стоматит, запор, мукозит, дискомфорт у шлунку, диспепсія, біль у шлунку, мелена
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Поширені: гепатотоксичність ¹ , підвищення рівня печінкових ферментів, холестаза, гепатит

З боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже поширені: шкірний васкуліт, дерматоміозит, алопеція, макулопапульозні висипання, папульозні висипання, відшаровування шкіри, атрофія шкіри, шкірні виразки, еритема, гіперпигментація шкіри, атрофія нігтів
	Поодинокі: шкірний червоний вовчак
	Частота невідома: пігментація нігтів
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Дуже поширені: дизурія, підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові, підвищення рівня сечовини в крові
Загальні порушення	Дуже поширені: гарячка, астенія, озноб, нездужання
З боку статевих органів та молочних залоз	Дуже поширені: азооспермія, олігоспермія

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дева Холдінг А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Черкезкой Органайз Санаї Болгесе Караагак Махаллесі Бульвар Фаті № 26 Капаклі / Текірдаг,
Туреччина