

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 (E 171), еритрозин (E127), індигокармін (E 132), хіноліновий жовтий (E 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. Інші антинеопластичні засоби. 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 з травного тракту. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається впродовж 2 годин після прийому. Після 24 годин 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. Гідроксикарбамід володіє генотоксичністю і є імовірним міжвидовим канцерогеном, що означає канцерогенний ризик для людини.

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 $2,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитів - менше $100 \cdot 10^9$ /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 діданозином, із ставудином або без нього. Під час постмаркетингового спостереження за ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які отримували гідроксикарбамід та інші антиретровірусні засоби, повідомляти 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. Повідомляти 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. *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. «*Особливості застосування*»).

Особливості застосування.

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 Гідроксикарбамідом-Віста не слід починати. 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 $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів до рівня менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$ лікування слід припинити, поки вміст їх не відновиться до норми.

Гідроксикарбамід може спричиняти пригнічення кісткового мозку, що найчастіше проявляється лейкопенією, а також (рідше) тромбоцитопенією та анемією. З більшою імовірністю пригнічення функції кісткового мозку може виникнути у пацієнтів, які раніше отримували променеву терапію або хімотерапевтичні цитотоксичні препарати. Таким пацієнтам Гідроксикарбамід-Вісту слід використовувати з обережністю. Після відміни лікування Гідроксикарбамідом-Віста одужання після міелосупресії відбувається швидко. У разі виникнення анемії до або під час проведення лікування червоні кров'яні клітини можуть бути заміщені. Якщо під час лікування виникає анемія, її лікування слід проводити, не припиняючи терапію Гідроксикарбамідом-Віста. Минуций 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.

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

Гідроксикарбамід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із вираженою нирковою дисфункцією.

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

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 порадишити 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.

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 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 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.

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.

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

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 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 (див. «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 мієлопроліферативне новоутворення, що може бути пов'язано з летальним наслідком. Пацієнт, у якого спостерігається пірексія, кашель, задишка або інші респіраторні симптоми, повинен ретельно контролювати себе, обстежуватися та лікуватись. Припинення терапії гідроксисечовиною та лікування кортикостероїдами призводить до зникнення легеневих проявів (див. «Побічні реакції»).

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Гідроксикарбамід може бути потужним мутагенним агентом. Лікар повинен ретельно розглянути можливість терапії гідроксикарбамідом, перш ніж призначати цей препарат пацієнтам чоловікам або жінкам, які планують зачаття. Гідроксисечовину не слід призначати вагітним, крім випадків, коли користь переважає ризики. Пацієнтам чоловічої та жіночої статі необхідно застосовувати засоби контрацепції до та під час лікування Гідроксикарбамідом-Віста.

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

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.

Фертильність.

У щурів і собак високі дози гідроксикарбаміду пригнічували вироблення сперми.

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 починати 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 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. «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.

Важкі шлункові побічні реакції, такі як нудота, блювання та анорексія, що виникають у результаті комбінованої терапії, як правило, можна контролювати перериванням прийому Гідроксикарбаміду-Віста.

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

Безперевна терапія

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

Переривчаста терапія

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 Гідроксикарбаміду-Віста.

Одночасне застосування Гідроксикарбаміду-Віста з іншими мієлосупресивними засобами може спричинити необхідність коригування дозування.

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. Оскільки ниркова екскреція є способом виведення препарату з організму, слід враховувати зниження дозування гідроксикарбаміду для цієї популяції.

Діти.

Безпека та ефективність лікування препаратом у даній 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, атрофія шкіри та нігтів, лущення, фіолетові папули та алопеція після декількох років тривалої щоденної підтримуючої 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. «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції, що спостерігаються при комбінованій терапії Гідроксикарбамідом-Віста 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-Віста та опроміненням, розвивається лейкопенія. Зниження кількості тромбоцитів (<100000/мм³) трапляється рідко і зазвичай при наявності вираженої лейкопенії.

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

Інфекції та інвазії	Рідко поширені: гангрена
Доброякісні та злоякісні новоутворення (у т. ч. кісти і поліпи).	Поширені: рак шкіри

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Дуже поширені: пригнічення кісткового мозку, зменшення кількості CD4 лімфоцитів, лейкопенія, тромбоцитопенія, зменшення кількості тромбоцитів, анемія. Частота невідома: гемолітична анемія
Розлади обміну речовин і харчування	Дуже поширені: анорексія
З боку психіки	Поширені: галюцинації, дезорієнтація-
З боку нервової системи	Поширені: судоми, запаморочення, периферична нейропатія ¹ , сонливість, головний біль-
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Поширені: фіброз легень, набряк легень, дифузна легенева інфільтрація Частота невідома: інтерстиціальна хвороба легенів, пневмоніт, альвеоліт, алергічний альвеоліт, кашель
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже поширені: панкреатит ¹ , нудота, блювання, діарея, стоматит, запор, мукозит, дискомфорт у шлунку, диспепсія, біль у шлунку, мелена
З боку гепатобіліарної системи	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, гіперпігментація шкіри, атрофія нігтів. Поодинокі: системний і шкірний червоний вовчак
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 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. 3 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.

Дева Холдінг А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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