

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гидроксикарбамид-натив, 500 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гидроксикарбамид.

Каждая капсула содержит 500 мг гидроксикарбамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0 с белым непрозрачным корпусом и крышечкой, содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Гидроксикарбамид-натив применяется у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- Резистентный хронический миелолейкоз.
- Истинная полицитемия (эритремия) с высоким риском тромбоэмболических осложнений.
- Эссенциальная тромбоцитемия с высоким риском тромбоэмболических осложнений.
- Остеомиелофиброз.
- Меланома.
- Злокачественные опухоли головы и шеи (за исключением рака губы) в комбинации с лучевой терапией.
- Рак шейки матки (в комбинации с лучевой терапией).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Гидроксикарбамид-натив следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

При выборе режима терапии и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Резистентный хронический миелолейкоз

Непрерывная терапия. От 20 до 30 мг/кг ежедневно один раз в день.

Оценку эффективности препарата проводят после 6 недель лечения. При приемлемом клиническом ответе лечение можно продолжать неограниченно долго.

Лечение следует приостановить, если содержание лейкоцитов составляет менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ или содержание тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Через 3 дня повторно проводят анализ крови. Лечение возобновляют тогда, когда содержание лейкоцитов и эритроцитов повышается до приемлемого уровня. Обычно восстановление содержания лейкоцитов и эритроцитов происходит достаточно быстро, в противном случае при совместном применении препарата с лучевой терапией, последняя может быть также приостановлена. Развитие анемии, даже тяжелой, не требует прерывания курса лечения при условии адекватной терапии (трансфузия эритроцитарной массы).

Истинная полицитемия (эритремия) с высоким риском тромбоэмболических осложнений

Лечение начинают с суточной дозы 15-20 мг/кг. Дозу устанавливают индивидуально, стремясь поддержать гематокрит ниже 45 %, а количество тромбоцитов – ниже $400 \times 10^9/\text{л}$. У большинства пациентов удается достигнуть этих показателей, постоянно применяя гидроксикарбамид в суточной дозе от 500 мг/сутки до 1000 мг/сутки.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата.

Эссенциальная тромбоцитемия с высоким риском тромбоэмболических осложнений

Начальная суточная доза гидроксикарбамида составляет 15 мг/кг, затем дозу подбирают так, чтобы поддерживать количество тромбоцитов на уровне ниже $600 \times 10^9/\text{л}$, не приводя при этом к уменьшению числа лейкоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата.

Остеомиелофиброз

Начальная суточная доза составляет 15 мг/кг. Затем подбирают такую дозу, которая поддерживает количество лейкоцитов не ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

Меланома, солидные опухоли

Прерывистая терапия: 80 мг/кг 1 раз в сутки каждые три дня (6-7 доз).

Непрерывная терапия: 20-30 мг/кг ежедневно один раз в день в течение 3-х недель.

Злокачественные опухоли головы и шеи (за исключением рака губы) в комбинации с лучевой терапией, рак шейки матки в комбинации с лучевой терапией

80 мг/кг 1 раз в сутки каждые три дня в комбинации с лучевой терапией.

Лечение препаратом начинают не менее чем за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжают во время лучевой терапии. После лучевой терапии препарат продолжают принимать в течение неограниченного времени при строгом наблюдении за пациентами и при отсутствии у них необычных или тяжелых токсических реакций.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Поскольку у пожилых пациентов вероятность развития побочных эффектов при применении препарата выше, рекомендуемая доза для пациентов этой группы не должна превышать 60 мг/кг в сутки.

Пациенты с нарушениями функции печени

Указания по изменению доз у этой группы пациентов отсутствуют. Следует проводить тщательный мониторинг показателей крови у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку гидроксикарбамид выводится преимущественно через почки, необходимо снижение дозы при применении препарата пациентами с нарушением функции почек.

Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) препарат обычно назначается в дозе 15 мг/кг. Пациентам в терминальной стадии почечной недостаточности препарат назначается в дозе 15 мг/кг дважды, с интервалом 7 дней между приемами: первый раз – по окончании 4-часового сеанса гемодиализа, второй раз – перед проведением сеанса гемодиализа.

Дети

Безопасность и эффективность гидроксикарбамида у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат применяют внутрь.

При затруднении глотания капсулу можно вскрыть, высыпать содержимое в стакан воды и немедленно выпить. При этом некоторые водонерастворимые вспомогательные вещества могут оставаться на поверхности раствора.

Во время лечения препаратом следует принимать достаточно большое количество жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидроксикарбамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Лейкопения ниже 2500/мкл, тромбоцитопения ниже 100000/мкл.
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Тяжелая анемия (должна быть скомпенсирована перед началом лечения).
- Пациенты после перенесенной радиотерапии или химиотерапии (возможность миелосупрессии, обострения лучевой эритемы).

Особые указания

Перед каждым курсом и периодически во время лечения необходимо контролировать функции костного мозга, печени и почек. Определение гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов должно проводиться не реже 1 раза в неделю на протяжении всего периода лечения препаратом. Лечение назначают только в том случае, если содержание лейкоцитов превышает 2500/мкл, а тромбоцитов – 100000/мкл. Если в ходе лечения выявлено, что содержание лейкоцитов – менее 2500/мкл или тромбоцитов – менее 100000/мкл, лечение следует приостановить до тех пор, пока их содержание не восстановится до нормы.

Тяжелая форма анемии должна быть скомпенсирована до начала лечения препаратом.

Во время лечения препаратом может развиваться миелосупрессия, главным образом лейкопения. Тромбоцитопения и анемия развиваются реже и совсем редко – без предшествующей лейкопении. Миелосупрессия наиболее вероятна у пациентов после недавней предшествующей лучевой терапии или химиотерапии другими препаратами. После недавней лучевой или химиотерапии препарат должен применяться с осторожностью из-за возможного обострения пострadiационной эритемы и усиления выраженности побочных эффектов (аплазия костного мозга, диспепсия и ulcerация желудочно-кишечного тракта).

При возникновении тяжелых побочных явлений со стороны органов пищеварения (таких как тошнота, рвота, анорексия) обычно приостанавливают терапию препаратом. При боли и дискомфорте при развитии мукозита в области облучения обычно назначают местные анестетики и анальгетики для приема внутрь. В тяжелых случаях терапию препаратом

временно приостанавливают, а в очень тяжелых случаях – временно отменяют сопутствующую лучевую терапию.

На ранних стадиях лечения препаратом часто наблюдается умеренный мегалобластический эритропоэз. Морфологические изменения напоминают пернициозную анемию, однако, они не связаны с дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты. В связи с тем, что макроцитоз может маскировать дефицит фолиевой кислоты, рекомендуется регулярное определение фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Гидроксикарбамид может также замедлять клиренс железа плазмы и снижать скорость утилизации железа эритроцитами, однако, это не оказывает влияния на время жизни эритроцитов.

Случаи развития панкреатита и гепатотоксичности (с возможным смертельным исходом) отмечены у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в частности с диданозином (в комбинации со ставудином или без него). В связи с этим следует избегать совместного назначения этих препаратов. Также случаи развития периферической нейропатии, иногда тяжелые, отмечались у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид, совместно с антиретровирусными препаратами, включая диданозин (в комбинации со ставудином или без него).

Во время лечения пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости.

Может потребоваться снижение дозы препарата при нарушениях функции почек. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов при нарушенной функции почек и печени.

Во время лечения препаратом у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями наблюдались кожные токсические васкулиты, включая васкулитные изъязвления и гангрену. Наиболее часто сообщалось о токсических васкулитах у пациентов, получающих или получавших в прошлом интерферон. При прогрессировании васкулитных изъязвлений применение препарата следует прекратить.

При длительном применении препарата у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, таких как истинная полицитемия и тромбоцитопения, отмечены случаи вторичных лейкозов. При этом неизвестно, что является причиной развития вторичного лейкоза: применение гидроксикарбамида или основное заболевание.

При длительном применении гидроксикарбамида наблюдались также случаи рака кожи. Следует предупредить пациентов о необходимости защищать кожу от солнечного света и проводить самоконтроль состояния кожи. Во время плановых посещений врача следует

контролировать состояние кожных покровов пациента с целью выявления возможных злокачественных изменений.

При вакцинации живыми вирусными вакцинами одновременно с терапией гидроксикарбамидом возможна активация репликации вируса вакцины и/или увеличение развития побочных реакций ввиду подавления защитных механизмов организма, вызванного применением гидроксикарбамида. Вакцинация живыми вакцинами во время применения гидроксикарбамида может привести к развитию тяжелых инфекций. Возможно также снижение иммунного ответа на введение вакцин.

Следует избегать введения живых вакцин в период терапии препаратом и проконсультироваться у специалиста.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Гидроксикарбамид содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, синдромом нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицитом лактазы следует применять препарат с осторожностью.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении гидроксикарбамида с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией степень подавления функции костного мозга или развитие других побочных эффектов может возрастать.

В исследованиях *in vitro* отмечено, что при одновременном применении гидроксикарбамида и цитарабина повышается цитотоксический эффект последнего.

Если в ходе комбинированной терапии отмечаются тяжелая депрессия, тошнота, рвота или анорексия, их обычно можно купировать прерыванием применения гидроксикарбамида.

Болезненность и дискомфорт слизистых оболочек в месте облучения (мукозит) можно облегчить применением местных анестетиков и применением анальгезирующих препаратов внутрь. При тяжелом мукозите терапию гидроксикарбамидом временно прекращают; а в очень тяжелых случаях приостанавливают также лучевую терапию. Препарат может увеличивать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, поэтому может потребоваться корректировка дозы препаратов, повышающих выведение мочевой кислоты из организма. Урикозурические средства увеличивают риск развития нефропатии.

Отмечены случаи появления ложноположительных результатов анализов при определении мочевины, мочевой кислоты и молочной кислоты в результате взаимодействия гидроксикарбамида и ферментов (уреазы, уриказы, лактатдегидрогеназы). Повышенный риск развития вакциноассоциированных инфекций со смертельным исходом возможен при совместном применении гидроксикарбамида и живых вакцин. Применение живых вакцин не рекомендовано у пациентов со сниженным иммунитетом.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Доказано, что гидроксикарбамид обладает мутагенными и тератогенными эффектами.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции в период лечения гидроксикарбамидом и в течение минимум 6-ти месяцев после его завершения.

В связи с возможной генотоксичностью гидроксикарбамида пациенты мужского пола, принимающие препарат, должны быть проинформированы о необходимости надежной контрацепции во время лечения и, по меньшей мере, в течение одного года после окончания терапии.

Беременность

Применение гидроксикарбамида в период беременности противопоказано.

Лактация

Гидроксикарбамид проникает в грудное молоко. При необходимости применения гидроксикарбамида в период грудного вскармливания грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Азоспермия или олигоспермия, иногда обратимая, наблюдались у пациентов мужского пола. В связи с этим пациентов следует проинформировать о возможности консервации спермы перед началом терапии.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния гидроксикарбамида на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. В случае развития побочных реакций со стороны нервной системы (головокружение и др.) при применении препарата

следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные в таблице 1, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); частота неизвестна - частоту нельзя оценить с помощью имеющихся данных.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные на фоне приема гидроксикарбамида

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Гангрена
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Подавление функции костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения).
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Головокружение, сонливость, дезориентация, головная боль, галлюцинации, судороги, периферическая нейропатия (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности диданозин и ставудин), повышенная утомляемость.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Диффузная инфильтрация легких, одышка
	Частота неизвестна	Фиброз легких

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	Панкреатит, иногда с летальным исходом (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности диданозин и ставудин); стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор, мукозит, диспепсия, раздражение слизистой оболочки желудка, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме крови, холестаза, гепатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Алоpecia, рак кожи
	Частота неизвестна	Кожный васкулит, макулезно-папулезные высыпания, эритема лица и периферическая эритема, изъязвления на коже, дерматомиозитоподобные изменения кожи, эксфолиация кожи, гиперпигментация, атрофия кожи и ногтей, шелушение, папулы фиолетового цвета, кожные токсические васкулиты (включая васкулитные изъязвления и гангрену).
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Дизурия
	Частота неизвестна	Увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, повышение содержания азота, мочевины и креатинина в плазме крови, задержка мочи, интерстициальный нефрит.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна	Озноб, лихорадка, общее недомогание, повышение СОЭ, кожные аллергические реакции, астения, азооспермия, олигоспермия, синдром лизиса опухоли.

Описание отдельных нежелательных реакций

Случаи развития панкреатита и гепатотоксичности (с возможным летальным исходом), а также тяжелой периферической нейропатии отмечались у пациентов с ВИЧ, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в частности с диданозином в комбинации со ставудином или без него.

Побочные явления, наблюдаемые при одновременном применении гидроксикарбамида и лучевой терапии, такие же, как и при монотерапии препаратом, главным образом угнетение функции костного мозга (лейкопения, анемия) и раздражение слизистой

оболочки желудка. Применение гидроксикарбамида может усиливать некоторые побочные эффекты, которые наблюдаются при лучевой терапии, такие как дискомфорт в желудке и мукозит.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При применении гидроксикарбамида в дозах, в несколько раз превышающих рекомендованные, у пациентов развивались признаки острой дерматологической токсичности: болезненность, фиолетовая эритема, отек с последующим шелушением кожи ладоней и стоп, интенсивная генерализованная гиперпигментация кожи и стоматит.

Лечение

Специфический антидот не известен, лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX05

Механизм действия

Механизм действия гидроксикарбамида обусловлен подавлением активности рибонуклеотидредуктазы – фермента, катализирующего реакцию превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды, что приводит к подавлению синтеза

дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), не оказывая влияния на рибонуклеиновую кислоту и синтез белка. Кроме того, гидроксикарбамид способен повреждать непосредственно ДНК.

Фармакодинамические эффекты

Гидроксикарбамид – антиметаболит специфического действия, селективно действующий на клетки, находящиеся в S-фазе митоза. Подавляет клеточный рост в G1-S интерфазе, что обуславливает повышение чувствительности опухолевых клеток, находящихся в G1-фазе митоза к радиоактивному излучению.

Клиническая эффективность и безопасность

Одновременное применение гидроксикарбамида и цитозин-арабинозида у пациентов с резистентной к терапии лимфосаркомой приводит к клиническому улучшению в 43 % случаев.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), не накапливается в организме. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается в течение 2 часов после приема гидроксикарбамида. Колебания $C_{\max}$ в плазме крови составляют от 22,9 мг/л до 65,6 мг/л.

Распределение

Концентрация гидроксикарбамида в ликворе составляет 10-20 % от плазменной концентрации, а концентрация в асцитической жидкости – 15-50 %.

Биотрансформация

Основной метаболизм гидроксикарбамида протекает в печени и почках.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3-4 часа. На 80 % гидроксикарбамид выводится почками в течение 12 часов. 50 % гидроксикарбамида выводится в неизмененном виде и в небольших количествах в виде мочевины. Через 24 ч гидроксикарбамид в плазме не определяется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Лактозы моногидрат

Кальция цитрата тетрагидрат

Натрия цитрата дигидрат

Магния стеарат

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 и 100 капсул во флаконы из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Гидроксикарбамид обладает цитотоксическим действием, поэтому следует соблюдать осторожность при вскрытии капсул и избегать попадания порошка из капсул на кожу, слизистые оболочки или вдыхания препарата. Если содержимое капсулы случайно рассыпано, следует немедленно собрать порошок салфеткой в полиэтиленовый пакет, завязать его и выбросить.

Остатки препарата должны быть уничтожены в соответствии со стандартной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ с учетом действующих нормативных актов по уничтожению опасных отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФармМентал групп»

123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9.

Тел.: + 7 (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФармМентал групп»

123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9.

Тел.: + 7 (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гидроксикарбамид-натив доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaunion.org/>.