

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ГИДРОКСИКАРБАМИД МЕДАК
(HYDROXYCARBAMIDE MEDAC)**

Регистрационный номер: П № 016025/01

Торговое название препарата: Гидроксикарбамид медак

Международное непатентованное название: гидроксикарбамид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Каждая капсула содержит:

Активное вещество: гидроксикарбамид 500 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 25 мг, кальция цитрат 25 мг, динатрия цитрат 50 мг, магния стеарат 6 мг;

оболочка капсулы содержит: желатин 98 мг, титана диоксид (Е 171) 2 мг.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0 с белыми непрозрачными корпусом и крышечкой, заполненные порошком почти белого цвета.

Фармакологические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01XX05

Фармакодинамика. Гидроксикарбамид является фазоспецифичным цитостатическим препаратом (антиметаболит, по некоторым данным - алкилирующего действия), действующим в фазе S клеточного цикла. Блокирует рост клеток в интерфазе G1 - S, что существенно для проводимой одновременно лучевой терапии, поскольку появляется синергическая чувствительность опухолевых клеток в фазе G1 на облучение. Усиливая действие ингибитора РНК-редуктазы - рибонуклеозиддифосфатредуктазу, вызывает подавление синтеза ДНК. Препарат не влияет на синтез РНК и белка.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 2 часов после приема внутрь. Данных о влиянии приема пищи на всасываемость препарата нет. Быстро распределяется по тканям организма, проникает через гематоэнцефалический барьер. В спинномозговой жидкости определяется 10-20 %, в асцитической жидкости - 15-50 % от концентрации в плазме крови. Гидроксикарбамид накапливается в лейкоцитах и эритроцитах. Период полувыведения - 3-4 часа. Частично метаболизируется в печени и почках. 80 % гидроксимочевины в течение 12 часов выводится с мочой, при этом 50 % в неизменном виде и в небольших количествах в виде мочевины. Препарат также выводится через дыхательные пути в виде углерода диоксида. Через 24 часа в плазме не определяется.

Показания к применению

- Хронический миелолейкоз
- Истинная полицитемия (эритремия)
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Остеомиелофиброз
- Меланома
- Злокачественные опухоли головы и шеи, за исключением рака губы (в комбинации с лучевой терапией)
- Рак шейки матки (в комбинации с лучевой терапией)

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гидроксикарбамиду или другим компонентам препарата.
Беременность и период грудного вскармливания.
Лейкопения ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.
Возраст до 18 лет.

С осторожностью

Предшествующая радио- или химиотерапия; печеночная и/или почечная недостаточность, анемия (должна быть скорректирована перед началом лечения), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение гидроксикарбамида в период беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста необходимо начать использовать контрацептивные средства до начала лечения гидроксикарбамидом и продолжать в течение всего периода лечения.

При возникновении беременности на фоне лечения гидроксикарбамидом необходимо обратиться в генетическую консультацию. Гидроксикарбамид проникает через плацентарный барьер.

Период грудного вскармливания

Так как гидроксикарбамид проникает в грудное молоко, то при необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить до начала лечения гидроксикарбамидом.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Дозы устанавливают исходя из реального или идеального веса тела больного в зависимости от того, какой из них меньше.

Препарат применяют внутрь, не разжевывая, запивая стаканом воды. При затруднении глотания капсулу можно вскрыть, растворить содержимое в стакане воды и выпить целиком. При этом некоторые водонерастворимые вспомогательные вещества могут плавать на поверхности раствора.

Во время лечения препаратом следует принимать достаточно большое количество жидкости.

Солидные опухоли, меланома

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

Непрерывная терапия: 20-30 мг/кг ежедневно в течение 3 недель.

Карцинома головы и шеи, карцинома шейки матки

80 мг/кг один раз в день, каждый третий день 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 пациентом и при отсутствии у него необычных или тяжелых реакций токсичности.

Резистентный хронический миелолейкоз

Непрерывная терапия. Начальная суточная доза составляет 40 мг/кг. Редукция дозы зависит от количества лейкоцитов в плазме крови. Дозу уменьшают на 50 %, если количество лейкоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. В случае лейкопении доза должна быть скорректирована так, чтобы поддерживать количество лейкоцитов на уровне $5-10 \times 10^9/\text{л}$. При уменьшении количества лейкоцитов менее $5 \times 10^9/\text{л}$, доза должна быть снижена. Повысить дозу можно только после достижения количества лейкоцитов не менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Лечение приостанавливают в случае, если количество лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Возобновление лечения возможно после восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов. Период оценки противоопухолевой активности препарата составляет 6 недель. В случае значительного ухудшения течения заболевания лечение следует прекратить. При клинически значимом

улучшении лечение продляется на неопределенный срок.

Истинная полицитемия

Лечение начинают с суточной дозы 15 - 20 мг/кг. Дозу устанавливают индивидуально, стремясь поддерживать гематокрит на уровне ниже 45 %, а число тромбоцитов – ниже $400 \times 10^9/\text{л}$. У большинства пациентов удается достигнуть этих показателей, постоянно применяя гидроксикарбамид в суточной дозе от 500 до 1000 мг. Если гематокрит и число тромбоцитов удается успешно контролировать, лечение должно продолжаться в течение неограниченного времени.

Эссенциальная тромбоцитемия

Обычно назначают препарат в начальной суточной дозе 15 мг/кг; затем подбирают такую дозу, которая поддерживает число тромбоцитов на уровне ниже $600 \times 10^9/\text{л}$, не приводя при этом к уменьшению числа лейкоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$.

Остеомиелофиброз

Начальная суточная доза составляет от 5 до 20 мг/кг. Поддерживающая суточная доза составляет 10 мг/кг.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку гидроксикарбамид выводится преимущественно почками, у таких пациентов необходимо снижать дозу препарата. Пациентам с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин препарат обычно назначают в дозе 15 мг/кг. Пациентам в терминальной стадии почечной недостаточности препарат назначают в дозе 15 мг/кг дважды, с интервалом в 7 дней между приемами: первый раз – по окончании 4-часового сеанса гемодиализа, второй раз – перед проведением сеанса гемодиализа.

Пожилые пациенты

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($>1/10$); *часто* ($>1/100$, $<1/10$); *нечасто* ($>1/1000$, $<1/100$); *редко* ($>1/10000$, $<1/1000$); *очень редко* ($<1/10000$, включая отдельные сообщения), частота не может быть оценена (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекции: очень редко – гангрена.

Со стороны органов кроветворения: часто – лейкопения, угнетение функции костного мозга, мегалобластоз; нечасто - анемия, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: нечасто – периферическая нейропатия (у ВИЧ – инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности, диданозин и ставудин); редко - головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость, дезориентация, галлюцинации и судороги.

Со стороны органов пищеварения: часто - диарея или запор; нечасто - гепатотоксичность и панкреатит, иногда с летальным исходом (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности диданозин и ставудин), стоматит, анорексия, тошнота, рвота, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в плазме крови

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - эритема лица, ладонно-подошвенный синдром, макулезно-папулезные высыпания; редко – алопеция; очень редко – схожие с дерматомиозитом изменения кожи, гиперпигментация или атрофия кожи и ногтей, кожные язвы (особенно язвы нижних конечностей), кожный зуд, актинический кератоз, рак кожи (чешуйчато-

клеточный, базально-клеточная карцинома), фиолетовые папулы, шелушение кожи, кожный васкулит, гангрена.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – транзиторные нарушения функции почечных канальцев с повышением концентрации мочевой кислоты, мочевины и креатинина в плазме крови; редко – дизурия; очень редко – почечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – острые реакции, включающие диффузные инфильтраты в легких, лихорадку, одышку, аллергический альвеолит; очень редко – фиброз легких.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности.

Прочие: очень часто - азооспермия, олигоспермия; нечасто - озноб, недомогание, общая слабость, лекарственная лихорадка; редко – синдром распада опухоли; частота не может быть оценена – гиперкалиемия, гипонатриемия.

Передозировка

У пациентов, получающих гидроксикарбамид в дозах, в несколько раз превышающих рекомендуемые, могут развиваться тяжелые реакции со стороны кожных покровов и слизистых оболочек.

Симптомы: боль, фиолетовая эритема, отек ладоней и стоп, гиперкератоз кистей и стоп, интенсивная гиперпигментация кожного покрова, стоматит.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия, мониторинг системы кроветворения. Возможно проведение гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Препарат может увеличивать содержание мочевой кислоты в крови, поэтому одновременное применение препаратов, повышающих выведение мочевой кислоты, увеличивает риск развития уратной нефропатии. При необходимости одновременного применения корректируют дозу таких препаратов, либо назначают аллопуринол.

Гидроксикарбамид может усиливать антиретровирусную активность нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), таких как диданозин и ставудин. Гидроксикарбамид ингибирует синтез ДНК и репликацию вируса иммунодефицита человека посредством уменьшения внутриклеточного деоксинуклеотида. Гидроксикарбамид также может усиливать побочные эффекты данной группы препаратов, такие как гепатотоксичность, панкреатит и периферическая нейропатия.

Отмечены случаи появления ложноположительных результатов анализов при определении мочевины, мочевой кислоты и молочной кислоты в результате взаимодействия гидроксикарбамида и ферментов (уреазы, уриказы, лактатдегидрогеназы).

Особые указания

Лечение препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Перед каждым курсом и периодически во время лечения препаратом необходимо контролировать функцию костного мозга, почек и печени. Клинический анализ крови, включающий определение уровня гемоглобина, развернутой лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, следует проводить регулярно не реже 1 раза в неделю на протяжении всего периода лечения препаратом. При количестве лейкоцитов в крови менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ лечение следует приостановить до нормализации гематологических показателей.

Препарат обладает цитотоксическим действием, поэтому следует соблюдать осторожность при вскрытии капсул и избегать попадания порошка капсул на кожу, слизистые оболочки,

или вдыхания препарата.

Анемия не является противопоказанием для лечения препаратом. 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. Анемию, даже в тяжелой форме, купируют без прерывания лечения. Миелосупрессия наиболее вероятна у пациентов после недавно предшествовавшей интенсивной лучевой терапии или химиотерапии другими препаратами. После недавно проведенной интенсивной лучевой терапии препарат должен применяться с осторожностью из-за возможного обострения постлучевой эритемы и усиления выраженности побочных эффектов (аплазии костного мозга, диспепсии и язвенных поражений желудочно-кишечного тракта).

Тяжелые желудочные нарушения (тошнота, рвота, анорексия), возникающие вследствие одновременного применения гидроксикарбамида и лучевой терапии, обычно удается устранить, временно прервав лечение гидроксикарбамидом.

На ранних стадиях лечения препаратом часто наблюдается умеренный мегалобластический эритропоэз. Морфологические изменения напоминают злокачественную анемию, однако они не связаны с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Применение препарата способно вызывать снижение клиренса железа из плазмы крови и эффективности утилизации железа эритроцитами, однако не влияет на продолжительность жизни эритроцитов.

Случаи развития панкреатита и гепатотоксичности (с возможным смертельным исходом) были отмечены при одновременном применении гидроксикарбамида и антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Необходим регулярный контроль концентрации мочевой кислоты, креатинина, активности трансаминаз в плазме крови.

Во время лечения пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости.

Во время лечения гидроксикарбамидом рекомендуется проводить мониторинг состояния кожных покровов, так как описаны отдельные случаи развития сквамозно-клеточной карциномы кожи.

Во время лечения препаратом у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями наблюдались токсические васкулиты, включая васкулитные изъязвления и гангрену. Риск васкулитной токсичности повышен у пациентов, которым ранее или одновременно с лечением гидроксикарбамидом проводилась терапия интерфероном. В связи с риском развития кожно-васкулитных изъязвлений из-за потенциально тяжелых клинических исходов у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, в случае развития изъязвлений, терапию гидроксикарбамидом необходимо прекратить и назначить лечение альтернативными циторедуктивными препаратами по показаниям.

Гидроксикарбамид может вызывать болезненные изъязвления кожи нижних конечностей, которые трудно поддаются лечению и требуют прекращения терапии. Обычно отмена препарата приводит к заживлению язв в течение нескольких недель.

При длительном применении гидроксикарбамида у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, такими как истинная полицитемия и тромбоцитемия, отмечены случаи вторичных лейкозов.

Гидроксикарбамид не следует применять для лечения больных с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы (болезнь Лаппа) или нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

Мужчины и женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции перед началом терапии гидроксикарбамидом, во время нее и в течение 3 месяцев после ее окончания.

У мужчин часто наблюдается обратимая олиго- и азооспермия. В связи с чем мужчинам перед началом лечения гидроксикарбамидом рекомендуется прибегнуть к консервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением препарата.

Поскольку гидроксикарбамид может оказывать генотоксический эффект, пациентам, планирующим беременность после завершения терапии, рекомендуется генетическая консультация.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время лечения рекомендуется воздержаться от вождения транспорта и управления механизмами в связи с тем, что на фоне приема гидроксикарбамида могут развиваться побочные реакции: головокружение, нарушение ориентации, помутнение сознания, влияющие на способность концентрировать внимание и быстроту психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы по 500 мг. По 10 капсул в блистер.

По 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не использовать по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы, осуществляющий первичную и вторичную упаковку:

Хаупт Фарма Амарег ГмбХ

Донауштауфер штрассе 378, 93055 Регенсбург, Германия

(Donaustauer Strasse 378, 93055 Regensburg, Germany)

Производитель, осуществляющий выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ, Германия

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «КорФарма»

121087 Москва, ул. Баркляя, д. 6, стр.5, оф. 417

Тел.(факс) (495)-971-3291