

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ГИДРОКСИКАРБАМИД

Торговое название: Гидроксикарбамид.

Международное непатентованное название: Гидроксикарбамид (Hydroxycarbamide).

Форма выпуска: капсулы 250 мг или 500 мг.

Описание: твердые желатиновые капсулы, номер 0, для дозировки 250 мг – белого цвета; для дозировки 500 мг – желтого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается наличие уплотнений капсульной массы в виде столбика или таблетки, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

Состав на одну капсулу:

активное вещество – гидроксикарбамида – 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества – лимонная кислота моногидрат, динатрия фосфат безводный, кальция стеарат, натрия лаурилсульфат, натрия цитрат 5,5-водный.

Состав капсулы твердой желатиновой для дозировки 250 мг: желатин, титана диоксид.

Состав капсулы твердой желатиновой для дозировки 500 мг: желатин, титана диоксид, хинолиновый желтый Е-104, солнечный закат желтый Е-110.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие противоопухолевые средства.

Код АТС: L01XX05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гидроксикарбамид – активный при пероральном введении противоопухолевый препарат. Хотя точный механизм действия гидроксикарбамида в настоящее время не описан, полагают, что он оказывает свое действие путем нарушения синтеза ДНК (блокируя рибонуклеотидредуктазу).

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются в течение 2 часов после приема; через 24 часа концентрации в сыворотке практически равны нулю. Примерно 80% препарата, принятого в дозе от 7 до 30 мг/кг, выводится с мочой в течение 12 часов. Гидроксикарбамид быстро распределяется по тканям организма, проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания к применению

Лечение хронического миелолейкоза.

Лечение рака шейки матки в сочетании с лучевой терапией.

Способ применения и дозы

Применение у взрослых:

Схема лечения может быть непрерывной и прерывистой. Лечение по непрерывной схеме показано для больных с хроническим миелолейкозом, в то время как прерывистая схема назначается пациентам с раком шейки матки, чтобы уменьшить отрицательное влияние на костный мозг.

Прием гидроксикарбамида следует начать за 7 дней до сопутствующей лучевой терапии. При приеме лекарственного средства совместно с проведением лучевой терапии коррекция дозы облучения обычно не нужна.

Адекватный период для определения противоопухолевой эффективности гидроксикарбамида составляет 6 недель. При наличии значимого ответа на лечение гидроксикарбамидом терапию можно продолжать неопределенно долгий период времени, при условии, что пациент находится под наблюдением и у него не проявляется никаких необычных и тяжелых реакций. Лечение следует прекратить, если содержание лейкоцитов в крови ниже $2.5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. В этих случаях через 3 дня следует повторно провести лабораторные исследования и при допустимом содержании лейкоцитов и тромбоцитов в крови продолжить терапию. Чаще всего состояние крови быстро нормализуется. Однако, если при совместном применении химио- и радиотерапии этого не произошло, облучение также следует прекратить. А анемию, даже тяжелую, можно контролировать без прерывания терапии гидроксикарбамидом.

При появлении во время комбинированной терапии тяжелых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота, рвота и анорексия, прием гидроксикарбамида, как правило, прекращают.

Для уменьшения боли и дискомфорта от воспаления слизистой оболочки облученного участка (мукозит) применяют, как правило, местные анестетики и пероральные анальгетики. Если эти реакции являются тяжелыми, терапия гидроксикарбамидом может быть временно приостановлена; если эти реакции являются чрезвычайно тяжелыми, лучевую терапию следует также временно приостановить.

Непрерывная терапия:

20-30 мг/кг веса тела пациента однократно ежедневно. Доза рассчитывается на основании фактического или идеального веса пациента, выбирают меньший показатель. Необходимо постоянно контролировать картину крови.

Прерывистая терапия:

80 мг/кг веса тела пациента однократно, 1 раз в три дня. При использовании прерывистой схемы лечения вероятность уменьшения количества лейкоцитов в крови снижается; при регистрации низкого уровня лейкоцитов следует пропустить один или несколько приемов лекарственного средства.

При использовании препарата совместно с другими миелосупрессивными препаратами может потребоваться коррекция дозы лекарственного средства.

Применение у детей:

Ввиду редкой встречаемости данных заболеваний у детей схемы приема лекарственного средства для этой категории пациентов не установлены.

Применение у пожилых пациентов:

Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к гидроксикарбамиду, поэтому им, вероятно, потребуется снижение дозы лекарственного средства.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью:

Так как почечная экскреция является путем выведения лекарственного средства, следует принять меры по снижению дозы гидроксикарбамида у данной группы людей.

При невозможности проглатывания капсулы ее содержимое можно высыпать в стакан с небольшим количеством воды, перемешать и немедленно принять, не дожидаясь полного растворения. Следует соблюдать осторожность при вскрытии капсул и избегать попадания порошка 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.

Побочное действие

Супрессия костного мозга является главным токсическим эффектом гидроксикарбамида.

Кожный васкулит, включающий васкулитные изъязвления и омертвение, наблюдался у пациентов с миелопролиферативными нарушениями во время терапии гидроксикарбамидом. Риск васкулитов повышен у пациентов, принимающих интерферон в качестве предшествующей или сопутствующей терапии.

У некоторых пациентов после нескольких лет длительной поддерживающей терапии гидроксикарбамидом наблюдались гиперпигментация, атрофия кожи и ногтей, шелушение, фиолетовые папулы.

Случаи фатального и нефатального панкреатита и гепатотоксичности и тяжелой периферической невропатии наблюдались у ВИЧ-инфицированных пациентов, когда гидроксикарбамид назначался вместе с антиретровирусными средствами, в частности диданозин со ставудином. У пациентов, которых лечили гидроксикарбамидом с диданозином, ставудином и индинавиром, наблюдалось снижение CD4-клеток примерно на $100/\text{мм}^3$.

Побочные реакции, наблюдаемые при комбинации гидроксикарбамида и радиационной терапии, были схожи с теми, которые наблюдались при применении одного гидроксикарбамида: в основном, угнетение работы костного мозга (лейкопения и анемия) и раздражение желудка. Почти у всех пациентов, получающих адекватный курс комбинации гидроксикарбамида и радиационной терапии, развивается лейкопения. Снижение количества тромбоцитов ($<100000/\text{мм}^3$) наблюдается редко и обычно происходит при выраженной лейкопении. Гидроксикарбамид может потенцировать некоторые побочные реакции (желудочно-кишечные расстройства, воспаление слизистых оболочек), которые обычно отмечают во время радиационной терапии.

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекции и инвазии: редко – гангрена.

Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы): часто – рак кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – угнетение костного мозга, снижение количества CD4-лимфоцитов, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Нарушения обмена веществ и питания: очень часто – анорексия.

Психические расстройства: часто – галлюцинации, дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – конвульсии, головокружение, периферическая невропатия*, бессонница, головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – легочный фиброз, отек легких, инфильтрация легких, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – панкреатит*, тошнота, рвота, диарея, стоматит, запор, воспаление слизистых оболочек, желудочно-кишечные расстройства, диспепсия, боли в животе, кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: часто – гепатотоксичность*, повышение активности ферментов печени, холестаза, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – кожный васкулит, дерматомиозит, алопеция, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, шелушение кожи, атрофия кожи, изъязвление кожи, эритема, гиперпигментация кожи, изменение ногтевой пластинки.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – затруднение мочеиспускания, повышение концентрации креатинина, мочевины и мочевой кислоты в крови.

Общие расстройства: очень часто – лихорадка, астения, озноб, недомогание.
Нарушения со стороны репродуктивной системы: очень часто – азооспермия, олигоспермия.

* Случаи развития фатальных и нефатальных панкреатита и гепатотоксичности, а также тяжелой периферической нейропатии отмечались у больных с ВИЧ-инфекцией, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в частности диданозин в комбинации со ставудином.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту лекарственного средства, острая почечная или печеночная недостаточность, тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), выраженная лейкопения (менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$), анемия тяжелой степени, вирусные (ветряная оспа, опоясывающий лишай) и другие инфекции, беременность, период лактации, дети (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью: лица пожилого возраста (требуется уменьшение доз), пациенты, которым ранее проводилась лучевая или химиотерапия, больные с опухолью почек.

Передозировка

Симптомы: при применении препарата в дозах, в несколько раз превышавших рекомендованные, у больных развивались признаки острой слизисто-кожной токсичности: болезненность, фиолетовая эритема, отек с последующим шелушением ладоней рук и стоп ног, интенсивная генерализованная гиперпигментация кожи и стоматит.

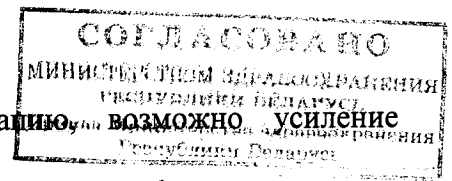
Лечение: первая помощь при передозировке включает промывание желудка, поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В долгосрочной перспективе требуется контроль за функцией кроветворения, при необходимости следует провести переливание крови.

Меры предосторожности

Перед началом и во время лечения необходимо устанавливать полную картину состояния крови, включая обследование костного мозга, а также функции печени и почек. Если функция костного мозга нарушена, лечение гидроксикарбамидом начинать не стоит. Определение уровня гемоглобина, уровня лейкоцитов и тромбоцитов следует проводить не реже 1 раза в неделю на протяжении всего периода лечения гидроксикарбамидом. Лечение следует приостановить, если содержание лейкоцитов в крови ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Через три дня необходимо повторно провести определение указанных показателей и при появлении четкой тенденции к их нормализации возобновить лечение.

Гидроксикарбамид может вызывать угнетение работы костного мозга; лейкопения является первым и наиболее частым проявлением. Тромбоцитопения и анемия встречаются реже и редко наблюдаются без сопутствующей лейкопении. Угнетение работы костного мозга чаще встречается у пациентов, которые ранее проходили курс радио- или химиотерапии. Гидроксикарбамид следует использовать с осторожностью у данной группы пациентов. Работа костного мозга восстанавливается быстро после отмены гидроксикарбамида.

Перед началом лечения показана коррекция тяжелой анемии путем переливания препаратов цельной крови. Лечение анемии, если она возникнет во время приема гидроксикарбамида, должно проводиться без отмены приема лекарственного средства. Аномалии эритроцитов, мегалобластический эритропоэз, который носит самоограничивающийся характер, часто появляются в начале лечения гидроксикарбамидом. Морфологические изменения напоминают злокачественную анемию, но не связаны с недостатком витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Препарат может понижать клиренс железа из плазмы крови и снижать эффективность утилизации железа эритроцитами, однако он не влияет на время жизни эритроцитов.



У пациентов; в прошлом проходивших лучевую терапию постлучевой эритемы во время приема гидроксикарбамида.

Препарат следует принимать с осторожностью у больных с нарушением функции почек.

Гидроксикарбамид не показан для применения в комбинации с антиретровирусными препаратами, совместное применение может привести к отсутствию эффективности лечения и токсичности (в некоторых случаях со смертельным исходом) у пациентов с ВИЧ.

У пациентов с миелопролиферативными нарушениями, такими как полицитемия, находящихся на длительном лечении гидроксикарбамидом, были зафиксированы случаи развития вторичной лейкемии. При этом неизвестно, что является причиной развития вторичного лейкоза: прием гидроксикарбамида или основное заболевание. Были зарегистрированы случаи развития рака кожи у пациентов, длительно принимающих гидроксикарбамид. 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.

Кожный токсический васкулит (в т.ч. васкулитные изъязвления и гангрена) возникал у пациентов с миелопролиферативными нарушениями во время лечения гидроксикарбамидом. Риск развития токсического васкулита повышен у пациентов, получающих или получавших в прошлом интерферон. Появление васкулитных изъязвлений на пальцах конечностей и прогрессирование развития недостаточности периферических сосудов, приводящей к некрозу или гангрене, коренным образом отличались от типичных кожных язв, обычно возникающих при приеме гидроксикарбамида. В связи с возможными тяжелыми клиническими последствиями у пациентов с миелопролиферативными нарушениями следует прекратить прием гидроксикарбамида при развитии кожных васкулитных изъязвлений и назначить альтернативное лечение.

Препарат может увеличивать содержание мочевой кислоты в крови, приводящее к развитию подагры или в худшем случае мочекишечной нефропатии, поэтому необходимо регулярно контролировать содержание мочевой кислоты и употреблять достаточное количество жидкости.

Применение во время беременности и в период лактации. Применение препарата во время беременности и в период лактации противопоказано.

Лекарственные средства, которые оказывают влияние на синтез ДНК, такие как гидроксикарбамид, могут быть потенциальными мутагенными агентами. Врач должен это учитывать при назначении гидроксикарбамида особям женского и мужского пола, которые планируют зачатие ребенка.

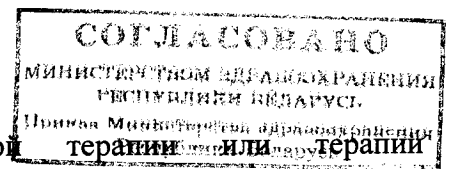
Так как гидроксикарбамид является цитотоксическим средством, он проявляет тератогенный эффект у некоторых животных.

У крыс и собак высокие дозы гидроксикарбамида снижают выработку семенной жидкости.

Гидроксикарбамид проникает в грудное молоко. Стоит принимать во внимание значимость лекарственного средства для матери при принятии решения о том, следует ли прекратить прием лекарственного средства или кормление грудью.

Лекарственное средство может нанести вред эмбриону при применении его беременными женщинами. Применение гидроксикарбамида во время беременности и лактации возможно только в случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Лекарственное средство может вызывать сонливость. Пациентам следует воздерживаться от всех видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременной или предшествующей лучевой терапии или химиотерапии цитотоксическими лекарственными средствами возможно усиление степени подавления функции костного мозга. Случаи развития панкреатита (с возможным смертельным исходом) отмечены у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид совместно с диданозином (со ставудином или без него).

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность с летальным исходом были зафиксированы во время постмаркетинговых исследований у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид совместно с другими антиретровирусными препаратами. Случаи летального исхода наиболее часто фиксировались у пациентов, которые принимали комбинацию препаратов гидроксикарбамида, диданозина и ставудина.

Случаи тяжелой периферической невропатии были отмечены у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в том числе диданозин в комбинации со ставудином или без него.

Отмечены случаи появления ложноположительных результатов анализов при определении мочевины, мочевой кислоты и молочной кислоты в результате взаимодействия гидроксикарбамида и ферментов (уреазы, уриказы, лактатдегидрогеназы). Повышен риск развития тяжелой или смертельной инфекции при сопутствующем применении живых вакцин. Живые вакцины не рекомендуется вводить пациентам с иммуносупрессией.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

Капсулы 250 мг или 500 мг в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и алюминиевой фольги №10x1, №10x3, №10x150.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

