

HYDREA®

- Внимательно прочитайте эту Инструкцию, перед тем как начать прием/использование этого лекарства.**
- Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.
 - Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гидреа® (Hydrea®)



Регистрационный номер: П №015766/01
 Торговое название препарата: Гидреа® (Hydrea®)
 Международное непатентованное название: гидроксикарбамид (hydroxycarbamide)
 Лекарственная форма: капсулы

СОСТАВ

Одна капсула содержит:
активное вещество – гидроксикарбамид 500 мг;
вспомогательные вещества: лимонная кислота 12,8 мг, лактозы моногидрат 42,2 мг, натрия гидрофосфат 36,0 мг, магния стеарат 9,0 мг;
состав оболочки капсулы: желатин 93,743 мг, титана диоксид 2,016 мг, краситель железа оксид красный 0,115 мг, краситель железа оксид желтый 0,110 мг, краситель индигокармин FD&C синий 2 0,017 мг.
Состав чернил для надписи: шеллак, железа оксид черный, N-бутиловый спирт, вода очищенная, пропиленгликоль, промышленный метилированный спирт, изопропиловый спирт.

ОПИСАНИЕ

Капсулы – твердые желатиновые, непрозрачные, размером № 0. Крышечка: зеленая матовая. Корпус: бледно-розовый матовый. На капсуле имеется надпись черного цвета «BMS 303». Содержимое капсулы: порошок или уплотненная масса белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство, антиметаболит.
 Код АТХ: L01XX05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Гидроксикарбамид является фазоспецифическим 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 – рибонуклеозиддифосфатредуктазы, вызывает подавление синтеза ДНК. Препарат не влияет на синтез РНК и белка.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются в течение 2 часов после приема. 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. 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку гидроксимочевина выводится преимущественно через почки, необходимо снижение дозы при назначении препарата таким пациентам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Резистентный хронический миелолейкоз
- Истинная полицитемия (эритремия) с высоким риском тромбозмобилических осложнений
- Эссенциальная тромбоцитемия с высоким риском тромбозмобилических 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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к гидроксикарбамиду или любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Лейкопения ниже 2500/мкл, тромбоцитопения ниже 100000/мкл.
- Детский возраст (безопасность и эффективность применения не установлена).

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),
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Препарат не следует принимать в период беременности. Во время терапии следует предупредить пациентку о необходимости надежной контрацепции. Если беременность наступила во время лечения препаратом, необходимо предупредить пациентку о возможности риска для плода.

Препарат проникает в грудное молоко. Следует прекратить грудное вскармливание на период лечения или отменить терапию, предварительно оценив важность ее проведения для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

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.

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 - менее 2,5*10⁹/л или содержание тромбоцитов - менее 100*10⁹/л. Через 3 дня повторно проводят анализ крови. Лечение возобновляют тогда, когда содержание лейкоцитов и эритроцитов повышается до приемлемого (см. выше). 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 тромбозмобилических осложнений
 Лечение начинают с суточной дозы 15-20 мг/кг. Дозу устанавливают индивидуально, стремясь поддерживать гематокрит ниже 45%, а количество тромбоцитов – ниже 400*10⁹/л. У большинства больных удается достигнуть этих показателей, постоянно применяя гидроксикарбамид в суточной дозе от 500 до 1000 мг.

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 тромбозмобилических осложнений

Обычно назначают препарат Гидреа® в начальной суточной дозе 15 мг/кг; затем подбирают такую дозу, которая поддерживает количество тромбоцитов на уровне ниже 600*10⁹/л, не приводя при этом к уменьшению числа лейкоцитов ниже 4*10⁹/л. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата.

Остеомиелофиброз

Обычно назначают препарат Гидреа® в начальной суточной дозе 15 мг/кг; затем подбирают такую дозу, которая поддерживает количество лейкоцитов не ниже 4*10⁹/л и количество тромбоцитов не ниже 100*10⁹/л.

Меланома, солидные опухоли

Прерывистая терапия:
 - 80 мг/кг один раз в день 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 один раз в день, 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 больным и при отсутствии у него необычных или тяжелых токсических реакций.

Пациенты с нарушением 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 нарушением функции почек

Поскольку гидроксимочевина выводится преимущественно через почки, необходимо снижение дозы при применении препарата у таких пациентов. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) препарат обычно назначают в дозе 15 мг/кг. Больным в терминальной стадии почечной недостаточности препарат назначается в дозе 15 мг/кг дважды, с интервалом в 7 дней между приемами: первый раз - по окончании 4-х часового сеанса гемодиализа, второй раз – перед проведением сеанса гемодиализа.

Пожилые пациенты

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Условные обозначения встречаемости нежелательных явлений (НЯ):
 «очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100, <1/10), «нечасто» (≥1/1000, <1/100), «редко» (≥1/10000, <1/1000), «очень редко» (<1/10000), «частота неизвестна» (частоту НЯ нельзя оценить с помощью имеющихся данных).

Инфекции: частота неизвестна – гангрена;

Со стороны органов кровотока: частота неизвестна – подавление функции костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения);

Со стороны органов пищеварения: частота неизвестна – гепатотоксичность, и 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; повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме, холестаз, гепатит

Со стороны кожи и кожных придатков: частота неизвестна – кожный васкулит, макулезно-папулезные высыпания, эритема лица и периферическая эритема, изъязвления на коже, дерматомиозитоподобные изменения кожи, эксфолиация кожи, гиперпигментация, эритема, атрофия кожи и ногтей, шелушение, папулы фиолетового цвета, кожные токсические васкулиты (включая васкулитные изъязвления и гангрену); редко - алопеция, рак кожи;

Со стороны нервной системы: частота неизвестна – головокружение, сонливость, дезориентация; головная боль, галлюцинации, судороги, периферическая нейропатия (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в

BARCODE READING VERIFICATION



052990

частности, диданозин и ставудин), повышенная утомляемость;

Со стороны респираторной системы: частота неизвестна – фиброз легких, диффузная инфильтрация легких, одышка;

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, повышение содержания азота мочевины и креатинина в плазме крови, задержка мочи, интерстициальный нефрит, редко – диурия;

Прочие: частота неизвестна – озноб, лихорадка, общее недомогание, повышение СОЭ, кожные аллергические реакции, астения, азооспермия, олигоспермия, редко – диффузная инфильтрация легких, одышка.

Случаи развития панкреатита и гепатотоксичности (с возможным смертельным исходом), а также тяжелой периферической нейропатии отмечены у больных ВИЧ, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в частности диданозин 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. Прием гидроксикарбамида может усиливать некоторые побочные эффекты, которые наблюдаются при лучевой терапии, такие как дискомфорт в желудке и мукозит.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Лечение: Специфический антидот не известен. Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При одновременном применении препарата 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 препарата Гидреа® и цитарабина повышается цитотоксический эффект последнего.

Если в ходе комбинированной терапии отмечаются тяжелые диспепсия, тошнота, рвота или анорексия, их обычно можно купировать прерыванием приема препарата Гидреа®.

Болезненность и дискомфорт слизистых оболочек в месте облучения (мукозит) можно облегчить применением местных анестетиков и приемом анальгезирующих препаратов внутрь. При тяжелом мукозите терапию препаратом Гидреа® временно прекращают; в очень тяжелых случаях приостанавливают также лучевую терапию.

Препарат может увеличивать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, поэтому может потребоваться коррекция 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 препарата Гидреа® и живых вакцин. Применение живых вакцин не рекомендовано у пациентов со сниженным иммунитетом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Перед каждым курсом и периодически во время лечения препаратом необходимо контролировать функции костного мозга, почек и печени. 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 содержание их 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 больных после недавней предшествующей лучевой терапии или химиотерапии другими препаратами. После недавней лучевой или химиотерапии препарат должен применяться с осторожностью из-за возможного обострения пострадикационной 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 Гидреа®. 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 диданозин (со ставудином и 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 (со ставудином и без него).

Во время лечения больные должны употреблять достаточное количество жидкости. Может потребоваться снижение дозы препарата при **нарушениях функции почек**. Препарат следует применять с осторожностью у больных при **нарушенной функции почек и печени**.

Во время лечения препаратом у больных 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 прием препарата следует прекратить.

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

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

В связи с возможной **генотоксичностью** препарата Гидреа® пациенты мужского пола, принимающие препарат Гидреа®, должны быть проинформированы о необходимости надежной контрацепции во время лечения и, по меньшей мере, в течение 1 года после окончания терапии.

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

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

Препарат Гидреа® обладает цитотоксическим действием, поэтому 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.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения у детей не установлена.

Поскольку у **пожилых пациентов** вероятность развития побочных эффектов при применении препарата Гидреа® выше, чем у пациентов молодого возраста, может потребоваться применение препарата в сниженной дозе.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по изучению влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

В связи с тем, что гидроксикарбамид может вызывать головокружение и другие нежелательные явления со стороны нервной системы, в период лечения препаратом способность к концентрации внимания может ухудшаться.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 500 мг.

По 10 капсул в блистер из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

ХРАНЕНИЕ

При температуре 15-25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
345, Park Avenue, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА), УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ/ТРЕТИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Корден Фарма Латина С.п.А.
Via del Murillo Km 2,800, 04010 – Сермонета (ЛТ), Италия
Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo Km 2,800, 04010 – Sermoneta (LT), Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в РФ:
ООО «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д.9
Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

HYDREA®



Bristol-Myers Squibb