

# RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYDREA, 500 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 500 mg hüdroksükarbamiidi (hüdroksüurea).  
INN. *Hydroxycarbamidum*

### Teadaolevalt toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 42,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kapsli korpus on läbipaistmatu roosa, ots läbipaistmatu roheline ning mustaga trükitud "BMS 303".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Krooniline müeloidne leukeemia. Tõeline polütsüteemia, essentsiaalne trombotsüteemia. Emakakaela kartsinoomi ravi koos samaaegse kiiritusraviga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine peab põhinema patsiendi tegelikul või ideaalsel kehakaalul, olenevalt sellest, kumb on väiksem.

#### Soliidtuumorid

80 mg/kg suu kaudu ühe annusena igal kolmandal päeval või 20...30 mg/kg ühe annusena iga päev. Vahelduv annustamine (pikema intervalliga) võib vähendada toksilisust (nt luuüdi supressiooni).

#### Samaaegne kasutamine koos kiiritusraviga

80 mg/kg suu kaudu ühe annusena igal kolmandal päeval.

Ravi hüdroksükarbamiidiga alustatakse vähemalt 7 päeva enne kiiritusravi, jätkatakse kiiritusravi ajal ning ka pärast seda. Patsienti tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

#### Resistentne krooniline müeloleukeemia

Annus on 20...30 mg/kg ühe annusena suu kaudu iga päev.

Hüdroksükarbamiidi kasvjavastase efektiivsuse kindlakstegemiseks on adekvaatne raviaeg 6 nädalat. Aktsepteeritava ravivastuse ilmnemisel tuleb ravi jätkata. Ravi tuleb katkestada, kui leukotsüütide arv langeb alla  $2,5 \times 10^9/l$  või trombotsüütide arv alla  $100 \times 10^9/l$ . Vererakkude arvu tuleb kontrollida uuesti 3 päeva möödudes ja kui rakkude arv on märkimisväärselt normi suunas suurenenud, võib ravi taasalustada. Vereloome funktsioon taastub tavaliselt kiiresti. Kui kohene funktsiooni taastumine ei ole ilmnunud kombineeritud hüdroksükarbamiidi ja kiiritusravi korral, võib katkestada ka kiiritusravi. Aneemia, isegi raske aneemia korrigeerimine ei nõua tavaliselt Hydrea-ravi katkestamist.

#### Essentsiaalne trombotsüteemia

Hydrea algannus on 15 mg/kg ööpäevas. Annust tuleb järgnevalt kohandada säilitamiseks trombotsüütide arvu alla  $600 \times 10^9/l$  ilma et leukotsüütide arv langeks alla  $4 \times 10^9/l$ . Hydrea ravi jätkamisel peab trombotsüütide ja/või valgete vereliblede arv olema adekvaatselt kontrollitud ning ei tohi esineda resistentsust või talumatust.

#### Tõeline polütsüteemia

Hydrea algannuseks on 15...20 mg/kg/ööpäevas. Säilitusravi annus tuleb kohandada individuaalselt, hoides hematokriti väärtuse alla 45% ja trombotsüütide arvu alla  $400 \times 10^9/l$ . Enamusel patsientidest sobib hüdroksükarbamiidi säilitusannuseks 500...1000 mg ööpäevas. Kui hematokrit ja trombotsüütide arv on piisavalt langenud, tuleb ravi jätkata.

#### **Kasutamishüend**

Kui patsiendil on raskusi kapsli neelamisega, võib kapsli sisu segada klaasitäie veega ja juua kohe (vt lõik 6.6). Mõned kasutatud abiainetest ei lahustu ning jäävad vedeliku pinnale.

#### Neerukahjustus

Kuna ekskretsioon toimub neerude kaudu, tuleb sellistele patsientidele Hydrea't manustada väiksemas annuses.

#### Maksakahjustus

Puuduvad andmed selle kohta, et maksafunktsiooni häire korral on annuse kohandamine vajalik. Vajalik on hematoloogiliste näitajate jälgimine.

#### Kasutamine eakatel

Eakad patsiendid võivad vajada väiksemaid annuseid.

#### **Annuse kohandamine**

Juhul kui lisaks Hydrea'le manustatakse teisi müelosupressiivseid ravimeid, võib vajalikuks osutada annuse kohandamine.

Hydrea't manustatakse ettevaatusega patsientidele, kes hiljuti on saanud kiiritusravi või kemoteraapiat teiste tsütotoksiliste ainetega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kombineeritud ravist põhjustatud raskeid seedetraktihäireid, nagu iiveldust, oksendamist ja anoreksiat, võib leevendada hüdroksükarbamiidravi ajutise katkestamisega.

Limaskestast põletikust tingitud valu või ebamugavustunnet kiirituskohal (mukosiiti) saab tavaliselt leevendada lokaalsete anesteetikumide ja suukaudsete valuvaigistitega. Raskekujulise reaktsiooni korral võib ravi hüdroksükarbamiidiga ajutiselt katkestada; väga raskel juhul võib ajutiselt katkestada ka kiiritusravi.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Leukopeenia (leukotsüüte  $< 2,5 \times 10^9/l$ ), trombotsütopeenia (trombotsüüte alla  $100 \times 10^9/l$ ) või raskekujuline aneemia.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Luuüdi supressioon

Hydrea'ga ei tohi ravi alustada luuüdi supressiooni korral, näiteks leukopeenia ( $< 2,5 \times 10^9/l$ ) või trombotsütopeenia ( $< 100 \times 10^9/l$ ) või tõsise aneemia korral. Ravi ajal hüdroksükarbamiidiga võib süveneda olemasolev luuüdi funktsioonihäire. Leukopeenia on selle esimene ja sagedasim manifestatsioon. Harvem on tekkinud trombotsütopeenia ja aneemia ning ilmnenud harva ilma eelneva leukopeeniata. Luuüdi supressioon tekib suurema tõenäosusega eelnevalt kiiritusravi või kemoteraapiat saanud patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Neil patsientidel tuleb Hydrea't kasutada ettevaatlikult. Hydrea-ravi katkestamisel on müelosupressioonist paranemine tavaliselt kiire.

Hüdroksükarbamiidiga ravitud müeloproliferatiivsete haigustega patsientidel on teatatud hemolüütilise aneemia juhtudest (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekib raske aneemia, tuleb hemolüüsi hinnata

laboratoorsete analüüsidega. Hemolüütilise aneemia diagnoosi korral tuleb hüdroksükarbamiidi manustamine lõpetada.

Raske aneemia korral tuleb aneemia ravi alustada enne hüdroksükarbamiidi määramist.

#### Erütrotsüütide morfoloogia muutused

Ravi algul Hydrea'ga on sageli täheldatud iselimeeruvat megaloblastilist erütropoeesi. Erütrotsüütide morfoloogilised muutused sarnanevad pernitsioosse aneemiaga, kuid ei ole seotud vitamiin B<sub>12</sub> või foolhappe defitsiidiga. Makrotsütoos võib peita algavat foolhappe defitsiidi kujunemist, mistõttu võib olla vajalik regulaarselt määrata foolhapet seerumis. Hüdroksükarbamiid võib aeglustada raua kliirensit ja vähendada raua utiliseerimise kiirust erütrotsüütide poolt, kuid see ei mõjuta erütrotsüütide eluea pikkust.

#### Kiiritusravijärgne erüteem

Varem kiiritusravi saanud patsientidel võib Hydrea kasutamisel kiiritusjärgne erüteem ägeneda.

#### HIV-infektsiooniga patsiendid

HIV-infektsiooniga patsientidel, kellele manustatakse didanosini (stavudiiniga või ilma) ja hüdroksükarbamiidi, on täheldatud pankreatiiti (letaalse või mitteletaalse lõppega). Turustamisjärgsetes uuringutes on täheldatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes on saanud retroviirusvastaseid ravimeid ja hüdroksükarbamiidi, hepatotoksilisust ja letaalse lõppega maksakahjustust; letaalse lõppega maksakahjustusi on täheldatud sagedamini patsientide hulgas, keda raviti didanosini, hüdroksükarbamiidi ja stavudiiniga. Selle kombinatsiooni kasutamisest tuleb hoiduda. Perifeerset neuropaatiat, mõnel juhul tõsist, on täheldatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes said raviks hüdroksükarbamiidi kombinatsioonis viirusvastaste ainetega, sealhulgas didanosini koos või ilma stavudiiniga. (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Vaskuliidiga kaasuvad nahakahjustused

Vaskuliidiga kaasuvate nahakahjustuste hulka kuuluvat haavanduvat vaskuliiti ja gangreeni on täheldatud müeloproliferatiivse haigusega patsientidel ravi ajal hüdroksükarbamiidiga. Vaskuliidiga kaasuvat kahjustust on enamusel juhtudest kirjeldatud patsientidel, kes hiljuti on saanud interferoonravi. Seoses võimalike tõsiste kliiniliste tagajärgedega müeloproliferatiivse haigusega patsientidel, tuleb ravi hüdroksükarbamiidiga katkestada, kui ilmnevad haavanduva vaskuliidi nähud ning asendada alternatiivse kasvajakasvatuse ravimiga.

#### Müeloproliferatiivsete haiguste pikaajaline ravi hüdroksüüureaga

Müeloproliferatiivse häire, nagu tõeline polütsüteemia või trombotsütopeenia raviks pikka aega hüdroksüüreat saanud patsientidel on teatatud sekundaarset leukeemiat; pole teada kas see on seotud hüdroksüüureaga või patsiendi haigusega. Pikka aega hüdroksüüreat kasutanud patsientidel on teatatud nahavähi esinemisest.

#### Vedeliku tarbimine

Patsientidele tuleb soovitada kasutada piisavas koguses vedelikku.

#### Samaaegne kasutamine koos elusviiruseid sisaldava vaktsiiniga

Hydrea samaaegne kasutamine koos elusviiruseid sisaldava vaktsiiniga võib potentseerida vaktsiini viiruste replikatsiooni ja/või suurendada vaktsiiniviirustega seotud kõrvaltoimete esinemissagedust, kuna organismi kaitsevõime on Hydrea poolt alla surutud. Hydreat kasutava patsiendi vaktsineerimine elusvaktsiiniga võib põhjustada raske infektsiooni. Patsiendi immuunreaktsioon vaktsiinile võib olla vähenenud. Elusvaktsiinide kasutamisest tuleb hoiduda ning vajadusel küsida nõu spetsialistilt.

#### Neerufunktsiooni häired

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb hüdroksükarbamiidi kasutada ettevaatlikult.

Patsientidel, kellele on pikaajaliselt manustatud hüdroksükarbamiidi, on esinenud nahavähki. Patsientidel tuleb soovitada kaitsta oma nahka päikesekiirguse eest. Lisaks peaksid patsiendid ise kontrollima oma nahka nii ravi ajal hüdroksükarbamiidiga kui pärast ravi lõppemist ning korraliste järeleviitide käigus tuleb patsiente kontrollida sekundaarsete pahaloomuliste kasvajakasvatuste suhtes.

### Hingamissüsteemi häired

Patsientidel, kellel on ravitud müeloproliferatiivset kasvajat, on esinenud interstitsiaalseid kopsuhaigusi, sh kopsufibroosi, kopsu infiltratsiooni, pneumoniiti ja alveoliiti/ allergilist alveoliiti, sh surmaga lõppenud juhte. Patsiente, kellel tekib pürektsia, köha, düspnoe või mõni muu hingamisteede probleem, tuleks hoolikalt jälgida, uurida ja ravida. Hüdroksükarbamiidravi kohene katkestamine ja kortikosteroidravi alustamine võib viia tekkinud kopsuhaiguse paranemisele (vt lõiku 4.8).

### Kasutamine lastel

Lastel kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

### Kasutamine eakatel

Eakad patsiendid võivad hüdroksükarbamiidi suhtes olla tundlikumad ning vajada väiksemaid annuseid.

### Kartsinogeensus ja mutageensus

Hüdroksükarbamiidil on selgelt väljendunud genotoksiline toime paljudel loomaliikidel ning on potentsiaalne kartsinogeen ka inimesele. Müeloproliferatiivsete häirete, nagu tõeline polütsüteemia ja trombotsüteemia korral pikaajaliselt hüdroksükarbamiidi saavatel patsientidel on täheldatud sekundaarset leukeemiat. Ei ole teada, kas leukemogeenne toime on seotud hüdroksükarbamiidiga või patsiendi olemasoleva haigusega. Pikaajaliselt hüdroksükarbamiidi kasutanud patsientidel on täheldatud ka nahavähki.

### Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegne hüdroksükarbamiidi ja teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamine või kasutamine koos kiiritusraviga võib suurendada mõju luuüdile või tõsta kõrvaltoimete sagedust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüdroksükarbamiid võib suurendada nukleosiidi pöördranskriptaasi inhibiitorite kõrvaltoimete pankreatiidi ja perifeerse neuropaatia esinemist.

Hüdroksükarbamiidi võimalike koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole uuringuid läbi viidud. Uuringutes on selgunud, et hüdroksüüreal on analüütiline koostoime ensüümidega (ureaas, urikaas ja laktaatdehüdrogenaas) mida kasutatakse urea, kusi- ja piimhappe määramisel ning seetõttu võivad hüdroksüürealiga ravitud patsientidel nende analüüside tulemused osutada kõrgenenuks.

Samaaegsel elusvaktsiinide kasutamisel võib suureneda süsteemse haiguse risk tekitajast, mis on manustatud elusvaktsiinis. Elusvaktsiinide kasutamine immunosupresseeritud patsientidel ei ole soovitatav.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Hüdroksüüreal on ilmnenu paljudes erinevates loomudelites teratogeenne toime.

Raseduse ajal manustatuna võib Hydrea põhjustada tõsiseid sünnidefekte. Kui Hydrea't kasutatakse raseduse ajal või naine rasestub ravi ajal, tuleb patsienti võimalikust ohust lootele informeerida.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasestumisest hoiduda ning kasutada ravi ajal ning 6 kuud pärast ravi lõpetamist tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Hüdroksükarbamiid eritub rinnapiima. Arvestades hüdroksükarbamiidi võimalike tõsiste kõrvaltoimete imikutele tuleb ravi vajadust emale tõsiselt kaaluda ning lõpetada imiku rinnaga toitmine või Hydrea-ravi.

## Fertiilsus

Meestel on täheldatud azoospermiat ja oligospermiat, mis on mõningatel juhtudel pöörduv. Enne ravi alustamist tuleb mehi informeerida sperma säilitamise võimalustest. Hüdroksüürea võib olla genotoksiline. Ravi saavad mehed peavad kasutama ravi ajal ja vähemalt üks aasta pärast ravi tõhusaid kontratseptiivseid meetmeid (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Hüdroksükarbamiid võib põhjustada unisust ja teisi neuroloogilisi nähte (vt lõik 4.8), tähelepanuvõime võib olla häiritud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mis on vähemalt arvatavalt seotud Hydrea kasutamisega. Kõrvaltoimed on grupeeritud organsüsteemide kaupa vastavalt MedDRA terminoloogiale.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	väga sage	azoospermia, oligospermia
Infektsioonid ja infestatsioonid	harv	gangreen
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	sage	nahavähk
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	luuüdi depressioon, CD4 lümfotsüütide arvu vähenemine, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
	teadmata	hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	anoreksia
	harv	tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	sage	hallutsinatsioonid, desorientatsioon
Närvisüsteemi häired	sage	krambid, peapööritus, perifeerne neuropaatia, unisus, peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage	kopsu fibroos, kopsu infiltraat, düspnoe
	teadmata	interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	väga sage	pankreatiit, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, stomatiit, kõhukinnisus, mukosiit, ebamugavustunne kõhus, düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	sage	hepatotoksilisus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kolestaas, hepatiit
Naha ja nahaaluse koe kahjustused	väga sage	naha vaskuliit, dermatomüosiit, alopeetsia, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, naha eksfoliatsioon, nahaatroofia, haavand, näo erüteem, perifeerne erüteem, naha hüperpigmentatsioon, küünte muutused
	teadmata	küünte pigmentatsioon
Neerude ja kuseteede häired	väga sage	düsuuria, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, vere urea sisalduse suurenemine, vere kusihappe sisalduse suurenemine
Immuunsüsteemi häired	väga harv	süsteemne ja naha erütematoosluupus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	palavik, asteenia, külmavärinad, üldine haiglane olek

### HIV-infektsiooniga patsiendid

HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad samaaegselt hüdroksükarbamiidi ja retroviirusvastast ravi, eriti didanosini koos stavudiiniga, on täheldatud pankreatiiti (letaalse või mitteletaalse lõppega), hepatotoksilisust ja perifeerset neuropaatiat. Patsientidel, keda uuringus ACTG 5025 raviti hüdroksükarbamiidiga kombinatsioonis didanosini, stavudiini ja indinaviiriga, täheldati CD4 rakkude keskmist langust 100/mm<sup>3</sup> võrra (vt lõik 4.4).

### Pikaajaline ravi

Pikaajaliselt iga päev Hydrea säilitusravi saanud mõnel patsiendil on mitme aasta möödudes tekkinud hüperpigmentatsioon, erüteem ning naha ja küünte atroofia; naha ketendamine, lillad paapulid ja alopeetsia.

### Vaskuliidiga kaasnevad nahakahjustused

Vaskuliidiga kaasuvate nahakahjustuste hulka kuuluvat haavanduvat vaskuliiti ja gangreeni on täheldatud müeloproliferatiivse haigusega patsientidel ravi ajal hüdroksükarbamiidiga. Vaskuliidiga kaasuvat kahjustust on enamusel juhtudest kirjeldatud patsientidel, kes hiljuti on saanud interferoonravi (vt lõik 4.4).

### Ülitundlikkus

Ravimindutseeritud kõrge palavik (> 39 °C) koos kaasuvate seedetrakti, kopsu, lihaste ja liigeste hepatobiliaarsete, naha või kardiovaskulaarsete sümptomitega, mis on aeg-ajalt nõudnud hospitaliseerimist. Ravimindutseeritud palavik tekib tavaliselt 6 nädalat pärast ravi alustamist ning möödub kohe pärast hüdroksüürea ravi lõpetamist. Ravi taasalustamisel tekib palavik uuesti 24 tunni jooksul.

### Hydrea ja kiiritusravi kombinatsioon

Hydrea ja kiiritusravi kombineerimisel on täheldatud kõrvaltoimeid, mis on sarnased hüdroksükarbamiidi monoterapia korral tekkinud kõrvaltoimetega. Nendeks on peamiselt luuüdi depressioon (aneemia ja leukopeenia) ja seedehäired. Peaaegu kõigil patsientidel, kes saavad adekvaatsetes annustes hüdroksükarbamiidi ja kiiritusravi, on tekkinud leukopeenia. Trombotsüütide arv on harva langenud alla 100x10<sup>9</sup>/l ainult väljendunud leukopeeniajuhtude korral. Hydrea võib tugevdada mõne tavaliselt kiiritusravi korral esineva kõrvaltoime esinemist, nagu näiteks seedetrakti ärritus ja mukosiit. Neid sümptomeid saab leevendada lokaalanesteetikumide ning suukaudsete analgeetikumidega. Kui reaktsioon on raske, võib ravi hüdroksüüreaga ajutiselt katkestada ning kui reaktsioon on väga raske, võib kiiritusravi ajutiselt edasi lükata.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Esmaabiks tuleb teha maoloputus, millele järgneb toetav ravi ja vereloomesüsteemi jälgimine. Patsientidel, kes on saanud tavalistest annustest mitmekordselt suuremaid hüdroksükarbamiidi annuseid, tekkisid ägedad mukokutaansed reaktsioonid: limaskestade valulikkus, violetne erüteem, peopesade ja jalataldade turse, millele järgnes naha ketendamine, naha intensiivne generaliseerunud hüperpigmentatsioon ja stomatiit.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvavastased ained, ATC-kood: L01XX05

Täpne kasvajakavastane toimemehhanism ei ole teada. Erinevad uuringud koekultuuridel, rottidel ja inimesel toetuvad hüpoteesile, et hüdroksükarbamiid inhibeerib DNA sünteesi toimides ribonukleotiidi reduktaasi inhibiitorina, ribonukleiinhappe või proteiini sünteesi mõjutamata.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub hüdroksükarbamiid seedetraktist hästi. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub keskmiselt 1...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Annuse suurendamisel on täheldatud ebaproportsionaalselt suuremat maksimaalset kontsentratsiooni ja AUC-d. Andmed toidu mõjust hüdroksükarbamiidi imendumisele puuduvad.

### Jaotumine

Hüdroksükarbamiid jaotub kiirelt ja ulatuslikult kogu organismis ning eeldatav jaotusruumala hõlmab kogu kehavedeliku. Plasmas ja astsiivedelikus oli kontsentratsioonide suhe vahemikus 2:1 kuni 7,5:1. Hüdroksükarbamiid kontsentreerub leukotsüütidesse ja erütrotsüütidesse. Hüdroksükarbamiid läbib hematoentsefaalbarjääri.

### Metabolism

Kuni 50% suukaudsest annusest metaboliseerub lõplikult kirjeldamata teid mööda. Üks metabolismirada on arvatavasti küllastuse saavutatav metabolism maksas. Teiseks vähemtähtsaks metabolismirajaks võib olla transformatsioon atseethüdroksaamhappeks soolebakterites leiduva ureaasi toimel.

### Eritumine

Hüdroksükarbamiidi eritumine inimesel on lineaarne ning toimub neerude kaudu. Maliigsete kasvajatega patsientidel eritus 30...55% manustatud annusest neerude kaudu.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### Toksilisuse uuringud

Ägeda toksilisuse uuringus keskmine letaalne annus ( $LD_{50}$ ) saavutati hüdroksükarbamiidi ühekordse suukaudse annusega hiirtele 7330 mg/kg ja rottidele 5780 mg/kg. Alaägeda ja kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel oli peamiseks patoloogiliseks leiuks ilmselt annusest sõltuv kerge kuni keskmise raskusega luuüdi hüpoplaasia ja kopsuturse ning kopsuinfiltraadid. Suurimate annuste kasutamisel (1260 mg/kg/päevas 37 päeva jooksul, seejärel 2520 mg/kg/päevas 40 päeva jooksul) ilmnis testiste atroofia ja aspermatogeneesi; mitmel loomal ilmnis maksarakkude kahjustus koos rasvdüstroofiaga. Koertel tekkis põhiliselt kerge kuni keskmise raskusega luuüdi depressioon, välja arvatud väikeste annuste kasutamisel.

Lisaks tekkis suurte annuste kasutamisel (140...420 mg või 140...1260 mg/kg/nädalas manustatuna üle 3 või 7 päeva igal nädalal 12 nädala jooksul) kasvupeetus, kergelt suurenenud glükoosisisaldus veres ja maksa või põrna hemosideroos; ilmnis ka pöörduv spermatogeneesi pärssumine. Ahvidel tekkisid luuüdi depressioon, põrna lümfoidse koe atroofia, degeneratiivsed muutused peen- ja jämesoole epiteelis. Suurimate, sageli letaalsete annuste (400...800 mg/kg/päevas 7...15 päeva jooksul) kasutamisel tekkisid kopsudes, ajus ja kuseteedes hemorraagia ja turse. Kliinilistest annustest suuremate annuste kasutamisel ilmnisid mõnedel loomaliikidel südame löögisageduse ja vererõhu muutused, ortostaatiline hüpotensioon, EKG-muutused ja kerge hemolüüs ja/või methemoglobineemia.

### Kartsinogeensus ja teratogeensus

Arvukates loomadega teostatud uuringutes on hüdroksükarbamiid osutunud tugevaks teratogeeniks. Pikaajalisi tavapäraseid kartsinogeensusuuringuid ei ole hüdroksükarbamiidiga läbi viidud. Hüdroksükarbamiidi manustamisel isastele rottidele annuses 60 mg/kg päevas (ligikaudu 0,3 kordne inimesele soovitatav maksimaalannus arvutatuna  $mg/m^2$  põhjal) põhjustas testise atroofia, spermatogeneesi vähenemise ning vähendas oluliselt võimet viljastada emaseid.

Patsientidel, kellele on pikaajaliselt manustatud hüdroksükarbamiidi, on esinenud nahavähki. Patsientidel tuleb soovitada kaitsta oma nahka päikesekiirguse eest. Lisaks peaksid patsiendid kontrollima oma nahka nii ravi ajal hüdroksükarbamiidiga kui pärast ravi lõppemist ning korraliste järeleviitide käigus tuleb patsiente kontrollida sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate suhtes.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Kapsli sisu:*

laktoosmonohüdraat  
veevaba dinaatriumvesinikfosfaat  
veevaba sidrunhape  
magneesiumstearaat

*Kapsli kest (roheline):*

kollane raudoksiid (E172)  
indigokarmiin (E132)  
titaandioksiid (E171)  
želatiin

*Kapsli kest (roosa):*

titaandioksiid (E171)  
erütrosiin (E127)  
želatiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Säilitada temperatuuril kuni 25°C. Hoida purk tihedalt suletuna.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõvakapslid on pakendatud punakaspruuni klaaspurki, millel on vahtpolüetüleen/PVDC tihendiga alumiiniumist keeratav kork. Klaaspurgis on 100 kapslit.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ravimi õige kasutamise ja hävitamise osas tuleb järgida kasvajakasvatuste ravimite kasutamise nõudeid.

#### Informatsioon patsiendile

Juhul kui patsient manustab ravimit avades kapsli ja puistates sisu veeklaasi (vt lõik 4.2), tuleb tema tähelepanu juhtida asjaolule, et tegemist on tugevatoimelise ravimiga, mida tuleb käsitseda ettevaatusega. Kapslit avades ei tohi pulber sattuda nahale või limaskestale, vältida tuleb selle sissehingamist kapslite avamisel.

Inimesed, kes ei kasuta Hydreat, peavad vältima juhuslikku kokkupuudet ravimiga. Kokkupuute riski vähendamiseks tuleb Hydreaa käsitlemisel kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid. Enne ja pärast Hydreaa purgi või kapslite käsitlemist tuleb käed pesta.

Juhul kui pulber pudeneb laiali, tuleb see koheselt puhastada märja ühekordselt kasutatava lapiga, lapp nagu ka tühjad kapslid asetada kilekotti ning hävitada. Hydrea tuleb hoida lastele ja koduloomadele kättesaamatus kohas.

Vähendamaks võimalust kokkupuuteks nahaga tuleb Hydrea kapslite käitlemisel alati kanda ühekordselt kasutatavaid kindaid. Käitlemine hõlmab tegevust haiglas, apteegis, hoiuruumides või ambulatoorset kasutamist, sealhulgas ravimi pakendi avamist, kontrollimist, transporti osakonnas, annuse ettevalmistamist ja manustamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA**

First Pharma OÜ  
Härgmäe 22  
13525 Tallinn  
Eesti

## **8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER**

824713

## **9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

3.10.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2022