

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYDMOXIA 500 mg sert kapsül

Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül;

Etkin madde:

Hidroksikarbamid.....500 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı).....42,2 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Sert Kapsül.

Kapsül içeriği: Beyaz veya beyazımsı homojen toz.

Kapsül: Sert jelatin kapsül No: 0, açık yeşil- opak kapak ve pembe - opak gövde olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Neoplastik Hastalıklar:

HYDMOXIA melanom ve dirençli kronik miyelositik lösemi tedavisinde endikedir. Radyoterapi ile birlikte serviks kanseri ve baş ve boyun bölgesindeki (dudaklar hariç) primer skuamöz hücre kanserlerinin tedavisinde kullanılır.

Orak Hücreli Anemi:

HYDMOXIA erişkinlerde orak hücreli aneminin tedavisinde endikedir. Ağrılı vazo-oklüzif krizlerin sayısını ve şiddetini azaltır. Hastaneye yatış, kan transfüzyonu gereksinimi ve göğüs sendromu sıklığını azaltır. İlk ve ikinci vazo-oklüzif kriz arasındaki süreyi anlamlı olarak uzatır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HYDMOXIA'nın tedavi dozu hastanın ideal veya gerçek vücut ağırlığından hangisi daha düşükse ona göre ayarlanır.

Neoplastik Hastalıklar

- **Solid Tümörler**

Aralıklı tedavi:

Her üç günde bir tek doz olarak oral yoldan 80 mg/kg uygulanır.

Devamlı tedavi

Her gün tek doz olarak oral yoldan 20 - 30 mg/kg uygulanır.

Aralıklı tedavinin avantajı ilacın toksisitesinde (örn. kemik iliği depresyonu) azalma sağlamasıdır.

Radyoterapi ile kombine tedavi

(Baş, boyun ve serviks kanserlerinde)

Her üç günde bir tek doz olarak oral yoldan 80 mg/kg uygulanır.

HYDMOXIA, radyoterapiye başlamadan en az 7 gün önce uygulanmaya başlanmalı, radyoterapi süresince ve tedaviden sonra devam edilmeli, hasta sürekli denetim altında tutularak beklenmeyen ya da şiddetli yan etkiler görülmediği sürece uygulanmalıdır.

- Dirençli Kronik Miyelositik Lösemi

Devamlı tedavi

Her gün tek doz olarak oral yoldan 20 ilâ 30 mg/kg uygulanır.

HYDMOXIA'nın antineoplastik etkinliğini değerlendirmek için 6 hafta yeterli bir süredir. Belirgin klinik cevap alındığında tedaviye devam edilmelidir. Eğer lökosit sayısı $2.500/mm^3$ ve trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altına düşerse tedaviye ara verilmelidir. Bu durumlarda lökosit ve trombosit sayımı 3 gün sonra tekrarlanmalı ve değerler kabul edilebilir düzeylere yükseldiğinde tedaviye devam edilmelidir. Hematopoetik düzelme genellikle hızlıdır. Eğer kombine HYDMOXIA ve radyoterapi tedavisinde hematopoetik düzelme hızlı oluşmazsa, ayrıca radyoterapi de kesilebilir. Anemi şiddetli bile olsa, HYDMOXIA tedavisini kesmeksizin düzeltilebilir.

Doz ayarlaması:

Kısa süre önce yoğun radyoterapi veya diğer sitotoksik ilaçlarla kemoterapi görmüş hastalarda HYDMOXIA dikkatle uygulanmalıdır.

Radyoterapi uygulanan bölgelerdeki muköz membranların enflamasyonundan kaynaklanan ağrı ve rahatsızlık genellikle topikal anesteziik veya oral analjeziklerle kontrol edilebilir. Reaksiyon şiddetli ise HYDMOXIA tedavisi geçici olarak kesilebilir. Eğer çok şiddetli ise, ayrıca radyoterapi de geçici olarak ertelenebilir.

Kombine tedaviye bağlı görülen bulantı, kusma ve anoreksi gibi gastrik rahatsızlıklar, genellikle HYDMOXIA tedavisine geçici bir süre ara verilerek kontrol edilebilir.

Orak Hücreli Anemi

HYDMOXIA'nın başlangıç dozu oral yoldan günde tek doz olarak uygulanan 15 mg/kg'dır. Hastanın kan sayımları her 2 haftada bir gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kan sayımları **kabul edilebilir değerler*** içindeyse, doz her 12 haftada bir 5 mg/kg/gün arttırılarak tolere edilen maksimum doza (24 hafta süreyle **toksik kan sayımı**** yapmayan en yüksek doz) ya da 35 mg/kg/gün'lük maksimum doza ulaşılabilir.

* **kabul edilebilir değerler:** nötrofiller ≥ 2500 hücre/ mm^3 , trombositler $\geq 95.000/mm^3$, hemoglobin $> 5,3$ g/dL ya da eğer hemoglobin konsantrasyonu $< 9g/dL$ ise retikülositler $\geq 95.000/mm^3$

**** toksik kan sayımları:** nötrofiller <2000 hücre/mm³, trombositler <80.000 /mm², hemoglobin $<4,5$ g/dL, ya da eğer hemoglobin konsantrasyonu <9 g/dL ise retikülositler <80.000 /mm³

Eğer kan sayımları kabul edilebilir değerler ile toksik sınır arasındaysa, doz arttırılmaz. Eğer kan sayımları toksik kabul ediliyorsa, normal değerlere dönene kadar HYDMOXIA tedavisine ara verilir. Değerler normale dönünce, toksisite gözlenen dozdan 2,5 mg/kg/gün daha düşük bir dozla tedaviye kalındığı yerden devam edilebilir. HYDMOXIA dozu daha sonra her 12 haftada bir 2,5 mg/kg/gün artırılarak veya azaltılarak 24 hafta süreyle hematolojik toksisite yapmayan stabil bir doza ulaşılan kadar titre edilebilir. Bir hastanın iki defa hematolojik toksisite geliştirdiği herhangi bir doz bir daha denenmemelidir. Doz 35 mg/kg/gün'ü geçmemelidir.

Doz ayarlaması:

HYDMOXIA'nın diğer miyelosupresif ilaçlarla birlikte kullanımı doz ayarı gerektirebilir.

Uygulama şekli:

Eğer hasta tercih ederse, ya da kapsülleri yutamıyorsa, kapsül içeriği bir bardak suya boşaltılıp derhal içilebilir (bkz. Bölüm 6.6). Kapsülde taşıyıcı olarak kullanılan bazı inert maddeler çözünmeyebilir ve su yüzeyinde kalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Renal atılım bir eliminasyon yolu olduğu için, bu grup hastalarda HYDMOXIA dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Orak hücreli anemisi olan yetişkin hastalarda renal fonksiyonun farmakokinetik üzerindeki etkisini araştıran tek dozlu bir çalışmanın sonuçlarına göre renal yetmezliği olan hastalarda Hidroksikarbamid in başlangıç dozu azaltılmalıdır.

Hematolojik parametrelerin yakından gözlemlenmesi de önerilmektedir.

Karaciğer Yetmezliği: Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarını destekleyici spesifik bir rehber oluşturacak herhangi bir veri yoktur. Hematolojik parametrelerin yakından gözlemlenmesi önerilmektedir.

Pediyatrik Popülasyon: HYDMOXIA'nın çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik Popülasyon: Yaşlı hastalarda daha düşük bir dozaj rejimi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Hidroksikarbamide veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Neoplastik Hastalıklarda

Eğer kemik iliği fonksiyonu baskı altındaysa, yani lökopeni ($<2500 /\text{mm}^3$) ya da trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) ya da ciddi anemi varsa HYDMOXIA tedavisine başlanmamalıdır. HYDMOXIA kemik iliği baskılanması yapabilir ve lökopeni genellikle bunun ilk ve en sık rastlanan göstergesidir. Trombositopeni ve anemi daha seyrek oluşur ve lökopeni olmadan ortaya çıkması pek nadirdir. Kemik iliği baskılanmasının görülme olasılığı, daha önce radyoterapi veya sitotoksik kemoterapi uygulanmış hastalarda daha olasıdır; HYDMOXIA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Miyelosupresyon, HYDMOXIA tedavisine ara verildiği zaman hızla iyileşir.

Şiddetli anemi HYDMOXIA tedavisine başlanmadan önce düzeltilmelidir.

Geçmişte radyoterapi görmüş olan hastalarda HYDMOXIA verildiği zaman radyasyon sonrası eritem şiddetlenebilir.

Orak Hücreli Anemi Hastalarında

Hidroksikarbamid sitotoksik ve miyelosupresif bir ajandır. Eğer kemik iliği fonksiyonu belirgin bir şekilde baskılanmışsa, yani nötrofiller <2000 hücre/ mm^3 , trombosit sayımı $<80.000/\text{mm}^3$, ve hemoglobin düzeyi <4.5 g/dL, ya da hemoglobin konsantrasyonu <9 g/dL olduğu zaman retikülositler $<80.000/\text{mm}^3$ ise (bkz. Bölüm 4.2) HYDMOXIA verilmemelidir. Nötropeni genellikle hematolojik supresyonun ilk ve en sık rastlanan belirtisidir. Trombositopeni ve anemi daha seyrek görülür ve lökopeni olmadan ortaya çıkması çok nadirdir. HYDMOXIA tedavisi kesildiği zaman miyelosupresyon genellikle çabuk iyileşir.

Eritrosit anomalileri: HYDMOXIA tedavisinin başlangıcında sınırlı megaloblastik eritropoiez sıklıkla görülür. Morfolojik değişiklik pernisiyöz anemide görülene benzer, ama vitamin B12 ya da folik asit eksikliği ile bağlantılı değildir. Makrositoz folik asit eksikliğinin gelişmesini maskeleyebilir, bu yüzden profilaktik folik asit uygulaması yapılabilir. Hidroksikarbamid plazma demir klerensini de geciktirebilir ve eritrositlerin demir kullanma oranını azaltabilir, ama eritrositlerin ömrünü değiştiriyor gibi görünmemektedir.

Diğer

HIV enfeksiyonlu hastalarda, stavudin ile ya da stavudin olmadan, hidroksikarbamid ve didanosin tedavisi sırasında fatal ve nonfatal pankreatit görülmüştür. Hepatotoksisite ve ölümlerle sonuçlanan karaciğer yetmezliği hidroksikarbamid ve diğer antiretroviral ajanlarla tedavi edilen HIV enfeksiyonlu hastalarda pazarlama sonrası gözlemlerde rapor edilmiştir. Fatal hepatik olaylar hidroksikarbamid, didanosin ve stavudin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda daha sık bildirilmiştir. Bazı vakalarda şiddetli olan periferik nöropati, stavudin ile ya da stavudin olmadan didanosin dahil antiretroviral ajanlarla kombine olarak hidroksikarbamid alan HIV enfeksiyonlu hastalarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hidroksikarbamid ile tedavi sırasında miyeloproliferatif bozukluğu olan hastalarda vaskülitik ülserasyonlar ve gangren dahil olmak üzere kutanöz vaskülitik toksisiteler ortaya çıkmıştır. Bu vaskülitik toksisiteler daha sık olarak interferon tedavisi hikayesi olan veya tedavi

görmekte olan hastalarda bildirilmiştir. Miyeloproliferatif hastalığı olanlarda bildirilen kutanöz vaskülitik ülserlerin potansiyel ciddi klinik sonuçları nedeniyle, kutanöz vaskülitik ülserasyonların gelişmesi halinde hidroksikarbamid kullanımına son verilmeli ve alternatif sitoredüktif ajanlarla endike olduğu şekilde tedaviye başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliği

HYDMOXIA renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Orak hücreli anemisi olan hastalar üzerinde yapılan, hidrokisürenin farmakokinetiği ile ilgili tek dozlu bir çalışmanın sonuçlarına göre böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroksikarbamidin başlangıç dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalar yeterli sıvı alımı konusunda uyarılmalıdır.

Pediyatrik kullanım

Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Orak hücreli anemili pediyatrik hastaların klinik ve hematolojik etki açısından yetişkinlere benzer yanıt verdiklerine dair kanıtlar vardır.

Geriyatrik kullanım

Yaşlı hastalar HYDMOXIA'nın etkilerine karşı daha duyarlı olabilir ve daha düşük bir dozaj rejimi gerekebilir.

Laktoz

İçeriğinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Neoplastik hastalığı olan hastalarda hidroksikarbamidin diğer miyelosupresif ilaçlarla veya radyoterapiyle birlikte kullanımı kemik iliği baskılanması veya diğer yan etkilerin olasılığını artırabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Hidroksikarbamid serum ürik asit düzeylerini yükseltebileceğinden ürikozürük ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir.

İn vitro çalışmalarda, hidroksikarbamide maruz kalan hücrelerde sitarabinin sitotoksik etkisinde önemli bir artış görülmüştür. Bu etkileşimin klinik uygulamada sinerjik toksisiteye neden olup olmayacağı veya sitarabin dozlarının modifikasyonunun gerekip gerekmediği belirlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hidroksikarbamidin pek çok hayvan türünde güçlü bir teratojenik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Prenatal hidroksikarbamid alımını takiben görülen etkilere, embriyo-föetal ölüm, iç organlar ve iskelette pek çok föetal malformasyonlar, büyümede gecikme ve fonksiyonel kusurlar dahildir.

HYDMOXİA gebe kadına uygulandığı zaman fötüse zarar verebilir. Hidroksikarbamidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Eğer HYDMOXİA gebelik sırasında kullanıldıysa ya da eğer hasta HYDMOXİA tedavisi görmekteyken gebe kalırsa, hasta fötüse gelebilecek olan potansiyel zarar hakkında bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar HYDMOXİA alırken gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

HYDMOXİA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hidroksikarbamid süte geçmektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HYDMOXİA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HYDMOXİA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik öncesi güvenilirlik çalışmalarında hidroksikarbamidin hayvanlardaki fertiliteyi azalttığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Çocuk sahibi olmayı düşünen erkek veya kadın hastalara ilaç verilmeden önce bu olasılık değerlendirilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hidroksikarbamidin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi incelenmemiştir. HYDMOXİA uyku ve diğer nörolojik etkilere neden olabileceğinden (bkz. Bölüm 4.8) dikkat azalabilir. Hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Fatal ve nonfatal pankreatit ve hepatotoksisite ve ciddi periferik nöropati, özellikle didanosin artı stavudin olmak üzere, antiretroviral ajanlarla kombine olarak hidroksikarbamid alan HIV enfeksiyonlu hastalarda bildirilmiştir. ACTG 5025 çalışmasında didanosin, stavudin ve indinavir ile kombine olarak hidroksikarbamid ile tedavi edilen hastaların CD4 hücrelerinde yaklaşık $100/\text{mm}^3$ lük ortalama bir düşüş görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Hidroksikarbamid ile tedavi sırasında miyeloproliferatif bozukluğu olan hastalarda vaskülitik ülserasyonlar ve gangren dahil olmak üzere kutanöz vaskülitik toksisiteler ortaya çıkmıştır. Bu vaskülitik toksisiteler daha sık olarak interferon tedavisi hikayesi olan veya tedavi görmekte olan hastalarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Neoplastik Hastalıklarda Görülen Yan Etkiler

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Kemik iliği supresyonu (lökopeni, anemi, trombositopeni) (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar: Halüsinasyon, dezoryantasyon,

Sinir sistemi hastalıkları: Havale, sersemlik, periferik nöropati, uyku hali, seyrek olarak baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları: Stomatit, anoreksi, bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Makulopapüler döküntü, fasiyel eritem, periferik eritem, deri ülseri ve dermatomyosit benzeri deri değişiklikleri. HYDMOXIA ile bir kaç yıl uzun dönem günlük idame tedavisinden sonra bazı hastalarda hiperpigmentasyon, eritem, deri ve tırnaklarda atrofi, derinin pul pul dökülmesi, mor papüller ve alopesi gözlenmiştir. Alopesi nadiren olur. Ender olarak da deri kanseri bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Serum ürik asit, BUN ve kreatinin düzeylerinde artış; nadiren dizüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları: Ateş, titreme, kırıklık, asteni, karaciğer enzimlerinde artış; nadiren akut pulmoner reaksiyonlar (yaygın pulmoner infiltrasyon/fibroz ve dispne).

Kombine HYDMOXIA ve Radyasyon Tedavisi: Kombine HYDMOXIA ve radyasyon tedavisi ile gözlenen yan etkiler tek başına HYDMOXIA kullanıldığında görülen yan etkilere benzerdir; primer olarak kemik iliği baskılanması (lökopeni ve anemi) ve gastrik iritasyon görülmüştür. Yeterli süre kombine HYDMOXIA ve radyasyon tedavisi gören hastaların hemen hemen tümünde lökopeni gelişir. Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) nadiren ve genellikle belirgin lökopeni olduğunda gelişir. HYDMOXIA gastrik sıkıntı ve mukozit gibi genellikle tek başına radyoterapi ile görülen bazı yan etkileri güçlendirebilir.

Orak Hücreli Anemi Hastalarında Görülen Yan Etkiler

Orak hücreli anemi hastalarında yapılan çok merkezli bir hidroksikarbamid çalışmasında en sık rastlanan yan etkiler hematolojik olmuş (bkz. Bölüm 4.4), nötropeni ve düşük retikülosit ve trombosit düzeyleri hidroksikarbamid tedavisinin hemen hemen bütün hastalarda geçici olarak kesilmesini gerektirmiştir. Hematolojik iyileşme genellikle iki haftada olmuştur. Muhtemelen hidroksikarbamid ile bağlantılı bulunan hematolojik olmayan olaylar saç dökülmesi, deri döküntüleri, ateş, gastrointestinal rahatsızlık, kilo alımı, kanama ve paravirüs B-19 enfeksiyonudur; bu olayların sıklığı hidroksikarbamid ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer olmuştur. Orak hücreli anemi tedavisi için hidroksikarbamid alan hastalarda ayrıca melanonychia da bildirilmiştir.

Klinik veya Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen Yan Etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Gangren, eriteme infektiosum

(Kist ve polipler dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Bilinmiyor: Cilt kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Kemik iliği yetersizliği, CD4 lenfositlerde azalma, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, platelet sayısında düşüş, anemi, retikülosit sayısında düşüş

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıkları:

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar, dezoryantasyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Havale, sersemlik, periferik nöropati, uyku hali, baş ağrısı

Vasküler hastalıkları:

Bilinmiyor: Kanama

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Pulmoner fibroz, akciğer infiltrasyonu, dispne

Gastrointestinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Pankreatit, bulantı, kusma, diyare, stomatit, konstipasyon, mukozit, mide sıkıntısı, dispepsi, gastrointestinal bozukluk

Hepatobilyer hastalıkları:

Bilinmiyor: Hepatotoksisite, karaciğer enzimlerinde artış, anormal bromosulftalein testi

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Kütanöz vaskülit, dermatomiyosit, alopesi, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, cildin pul pul dökülmesi, cilt atrofisi, döküntü, cilt

ülseri, eritem, ciltte hiperpigmentasyon, tırnaklarda bozulma, tırnaklarda renk değişikliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Dizüri, kan kreatinin seviyelerinin yükselmesi, kan üre seviyelerinin yükselmesi, kan ürik asit seviyelerinin yükselmesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Bilinmiyor: Pireksi, asteni, titreme, kırıklık

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen dozun birkaç kat fazlası dozda hidrosikarbamid alan hastalarda akut mukokütanöz toksisite kaydedilmiştir. Boğaz ağrısı, mor eritem, avuçlarda ve ayak tabanında ödemi takiben el ve ayaklarda pullanma, deride yoğun jeneralize hiperpigmentasyon ve stomatit gözlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antineoplastik İlaçlar

ATC kodu: L01XX05

Etki mekanizması

Etki mekanizması

hidrosikarbamidin antineoplastik etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Doku kültürü, sıçanlar ve insanlarda yapılan farklı çalışmalar hidrosikarbamidin bir ribonükleotid redüktaz inhibitörü gibi etki göstererek, DNA sentezini ribonükleik asit ya da protein sentezine karışmadan inhibe ettiğini desteklemektedir.

Baş ve boynun skuamöz hücre (epidermoid) kanserlerinde radyasyon ile hidrosikarbamidin birlikte kullanımına bağlı etki artışı üç mekanizmayla açıklanmaktadır. (1) Hidrosikarbamid *in vitro* Çin hamster hücrelerinde, normalde radyasyona dirençli S evresi hücrelerine öldürücü etki yapmaktadır. (2) Hücre siklusundaki diğer hücreleri, radyasyonun etkilerine daha duyarlı oldukları, G-1 veya DNA sentezi öncesi evrede tutar. (3) Ayrıca, DNA sentezini inhibe

ederek, radyasyonla tahribata uğrayan ama ölmeyen hücrelerin normal onarımını engelleyerek ömürlerini kısaltır. RNA ve protein sentezi değişime uğramamaktadır.

Orak hücreli anemide, hidrosikarbamidin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hemoglobin F üretiminde artış, nötrofil sayısında azalma, eritrositlerin su içeriğinin artması, orak şeklindeki hücrelerin şekil bozukluğunda artma, ya da kırmızı kan hücrelerinin endotele olan adezyonunda değişme ile bağlantılı olabilir. Hidrosikarbamidin sitotoksik ve sitoredüktif etkilerinin mekanizması kesin bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik Çalışmalar

Hidrosikarbamidin etkililiği geniş çaplı klinik araştırmalarda değerlendirilmiştir. Çalışma orta ilâ şiddetli hastalığı (yılda ≥ 3 ağırlı kriz) olan 299 yetişkin hastanın (≥ 18 yaşında) değerlendirildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışma Veri Güvenlik Gözleme Komitesi tarafından hasta alımı tamamlandıktan sonra ancak bütün hastalarda planlanan 24 haftalık takip tamamlanmadan önce, hidrosikarbamid alan hastalarda daha az ağırlı kriz gözlenmesi esasına dayandırılmıştır.

Plasebo tedavisi (N=147) ile karşılaştırıldığı zaman hidrosikarbamid tedavisi (N=152) bir yıldaki ağırlı kriz sayısını (ortalama 2,5 ve 4,6 episod, $p=0,001$), bir yıldaki hospitalizasyon gerektiren ağırlı kriz sayısını (ortalama 1 ve 2,5 hospitalizasyon, $p=0,0027$), göğüs sendromu insidensini (56 ve 101 episod, $p=0,003$), transfüzyon gereken hasta sayısını (55 ve 79 hasta, $p=0,002$) ve nakledilen kan ünitesini (423 ve 670 ünite, $p=0,003$) anlamlı derecede azaltmıştır. Ağırlı kriz bir sağlık merkezine başvuru ile sonuçlanan, 4 saatten daha uzun süren, parenteral narkotik ya da NSAID gerektiren akut oraklaşmaya bağlı ağrı olarak tanımlanır; göğüs sendromu, priapizm ve hepatik sekestrasyon da bu tanıma dahildir. Hidrosikarbamid gerek birinci (ortalama 2,76 ve 1,35 ay, $p=0,014$) ve gerekse ikinci (ortalama 6,58 ve 4,13 ay, $p=0,0024$) ağırlı krizler görülene kadar geçen ortalama süreyi anlamlı oranda arttırmıştır.

Hidrosikarbamid tedavisine bağlı herhangi bir ölüm olmamıştır ve hastaların hiç biri çalışma sırasında neoplastik hastalıklar geliştirmemiştir. Tedavi hidrosikarbamid ile tedavi edilen 14 hastada (2 hastada miyelotoksisite) ve plasebo ile tedavi edilen 6 hastada medikal nedenlerden dolayı tamamen bırakılmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Fatal Hemoglobin: Hidrosikarbamid ile tedavi edilen orak hücreli anemi hastalarında, fatal hemoglobin (HbF) artışları tedavi başladıktan 4 ilâ 12 hafta sonra gözlenmiştir. Genellikle, ortalama HbF düzeyleri doz ve plazma düzeyleri ile orantılıdır, muhtemelen daha yüksek dozlarda plato oluşur. Kriz sıklığında azalma ve HbF ya da F-hücresi düzeyleri arasında kesin bir ilişki kanıtlanmamıştır. Hidrosikarbamidin özellikle nötrofiller üzerindeki doza bağlı sitoredüktif etkileri azalan kriz sıklığı ile en kuvvetli olarak orantı kurulan faktör olmuştur.

Hayvan Toksisitesi: Akut toksikoloji çalışmalarında, hidrosikarbamidin oral LD₅₀'si farelerde 7330 mg/kg ve sıçanlarda 5780 mg/kg'dır. Sıçanlardaki subakut ve kronik toksisite çalışmalarında en tutarlı patolojik bulgular belirgin bir doza bağlı hafif ilâ orta dereceli kemik

iliği hipoplazisi ve pulmoner konjesyon ile akciğerlerde lekelenmelerdir. En yüksek doz düzeylerinde (37 gün 1260 mg/kg/gün daha sonra 40 gün 2520 mg/kg/gün) spermatojenez eksikliği ile testiküler atrofi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4); pek çok hayvanda, hepatik hücrelerde yağ metamorfozu ile zedelenme görülmüştür. Köpekte, düşük doz düzeyleri dışında, hafif ilâ belirgin kemik iliği depresyonu tutarlı bir bulgu olmuştur.

Ayrıca, daha yüksek doz düzeylerinde (12 hafta süreyle her hafta 3 ya da 7 gün 140-240 mg ya da 140-1260 mg/kg/hafta), büyümede yavaşlama, kan glikoz değerlerinde hafif artış ve karaciğer ya da dalakta hemosideroz bulunmuştur; reversibl spermatojenik arrest de görülmüştür. Maymunda, kemik iliği supresyonu, dalakta lenfoid atrofi ve ince ve kalın barsak epitelinde dejeneratif değişiklikler bulunmuştur. Daha yüksek, sıklıkla letal dozlarda (7 ilâ 15 gün 400 ilâ 800 mg/kg/gün) akciğerlerde, beyinde ve idrar yolunda hemoraji ve konjesyon görülmüştür. Nabız, kan basıncı, ortostatik hipotansiyon, elektrokardiyogram değişiklikleri ve hafif hemoliz ve/veya methemoglobinemi klinik olarak kullanılan daha yüksek dozlarda bazı laboratuvar hayvan türlerinde gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Hidroksikarbamid oral uygulamadan sonra hızla emilir. Pik plazma düzeylerine oral dozdan 1-4 saat sonra ulaşılır. Dozlar arttıkça, orantısız olarak daha büyük ortalama pik plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan (EAA) gözlenmiştir. Yemeklerin hidroksikarbamidin emilimi üzerindeki etkisine dair hiç bir veri yoktur.

Dağılım:

Hidroksikarbamid vücutta hızla ve yaygın olarak dağılır ve tahmin edilen dağılım hacmi toplam vücut suyuna yakındır. Plazma-karın sıvısı oranları 2:1 ilâ 7,5:1 arasında değişmektedir. Hidroksikarbamid lökosit ve eritrositlerde toplanır ve kan-beyin bariyerini geçer.

Biyotransformasyon:

Bir oral dozun %50'si tam olarak açıklanamayan metabolik yollarda değişime uğrar. Yollardan biri muhtemelen satüre edilebilir hepatik metabolizmadır. Diğer bir minör metabolik yol da, barsaktaki bakterilerde bulunan üreaz ile asetohidroksamik aside degradasyonudur.

Eliminasyon:

Orak hücreli anemisi olan hastalarda üriner olarak ortalama kümülatif hidroksikarbamid geri kazanımı uygulanan dozun yaklaşık % 40'ıdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İnsanlarda hidroksikarbamid atılımı, doğrusal olarak böbrek yoluyla olması olasıdır. Malignitesi olan hastalarda renal eliminasyon verilen dozun %30-55'i arasındadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ya da ırka bağlı farmakokinetik farklılıklarla ilgili hiç bir bilgi yoktur. Orak hücreli anemi için hidrosikarbamid tedavisi görmüş olan pediatrik hastalarla ilgili hiç bir farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği

Renal atılım bir eliminasyon yolu olduğu için, bu popülasyonda dozun azaltılması düşünülmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidrokisürenin başlangıç dozu düşürülmelidir. Orak hücreli anemisi olan hastalar üzerinde yapılan, hidrokisürenin farmakokinetiği ile ilgili tek dozlu, non-randomize, çok merkezli çalışmada böbrek yetmezliğinin etkisi değerlendirilmiştir. Normal (kreatinin klerensi >80 ml/dakika), hafif (CrCl 50-80 ml/dakika) veya ciddi (CrCl<30 ml/dakika) renal yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, 200mg, 300mg ve 400mg kapsüllerin kombinasyonu ile tek oral doz 15mg/kg hidrosikarbamid uygulanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarına 7 günde 15mg/kg ayrı iki doz uygulanmıştır. Birinci doz 4 saatlik hemodiyaliz sonrasında, ikinci doz da hemodiyaliz öncesinde verilmiştir. Bu çalışmada kreatinin klerensi < 60ml/dakika olan hastalarda ilaca maruz kalma (EAA) normal kreatinin klerensi olan hastalara göre %64 yüksektir. Bu sonuçlar renal yetmezliği olan hastalarda hidrosikarbamidin başlangıç dozunun düşürülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hepatik fonksiyonları zayıflamış olan hastalarda doz ayarını destekleyici spesifik rehber oluşturacak hiç bir veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, Mutajenez ve Fertilité Yetersizliği

Hidrosikarbamid genotoksiktir ve insanları bir karsinojenik risk ile karşı karşıya bırakan bir türlerarası karsinojen olduğu tahmin edilmektedir. Polisitemi vera ve trombositemi gibi miyeloproliferatif hastalıklar için uzun süreli hidrosikarbamid alan hastalarda sekonder lösemi bildirilmiştir; bu sekonder lökomojenik etkinin hidrosikarbamide mi yoksa hastanın alta yatan hastalığına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Uzun süre hidrosikarbamid alan hastalarda deri kanseri de bildirilmiştir.

Bakteri, fungus, protozoa ve memeli hücrelerine *in vitro* mutajeniktir. *In vitro* (hamster, insan lenfoblastları) ve *in vivo* (rodentler) klastojeniktir. Hidrosikarbamid rotent embriyo hücrelerinin tümörijenik fenotipe dönüşmesine neden olur.

Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Sıçanlarda yüksek dozlarda aspermatogenez, köpeklerde ise reversibl spermatogjenik arrest kaydedilmiştir. Hidrosikarbamid gibi DNA sentezini etkileyen ilaçlar potansiyel mutajen olabilir. Çocuk sahibi olmayı düşünen erkek veya kadın hastalara ilaç verilmeden önce bu olasılık değerlendirilmelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Susuz sitrik asit

Disodyum hidrojen fosfat susuz

Magnezyum stearat

Sert jelatin kapsül

Eritrosin – Demir oksit kırmızı 3

İndigotin Demir oksit mavi 2

Titanyum dioksit

Kinolin sarısı

Jelatin (sığır jelatini)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HYDMOXİA 500 mg sert kapsül 130 mm PVC/Aklar 3000 – 125 mm Alüminyum Folyo ile blisterlenmektedir. 1 blister içerisinde 10 kapsül, bir kutu içerisinde 10 blister olacak şekilde karton kutular içerisinde paketlenmektedir. Bir karton kutu içerisinde uygun sayıda kapsül ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kapsül içeriğini suya boşaltarak alan hastalar (bkz. Bölüm 4.2) bunun dikkatli tutulması gereken güçlü bir ilaç olduğu konusunda uyarılmalıdırlar. Hastalar kapsülü açarken tozun deri ve mukoz membranlarla temas etmemesi ve tozun teneffüs edilmemesi konusunda uyarılmalıdırlar. HYDMOXİA kullanmayan kişiler ilaca maruz kalmamalıdırlar. Maruz kalma riskini azaltmak için HYDMOXİA veya HYDMOXİA içeren blisterleri tutarken atılabilir eldiven kullanılmalıdır. HYDMOXİA'ya elle temas eden kişiler blister veya kapsüllere dokunmadan önce ve sonra ellerini yıkamalıdırlar. Eğer toz kazara dökülürse, derhal atılabilir nemli bir bezle silinmeli ve bir plastik poşet gibi kapalı bir kapta boş kapsüller ile birlikte atılmalıdır. HYDMOXİA çocuklardan ve ev hayvanlarından uzak tutulmalıdır.

Dermal maruz kalma riskini en aza indirmek için, kapsülleri içeren blisterlere elle temas ederken her defasında geçirgen olmayan eldivenler giyiniz. Klinik ortamlar, eczaneler, depolar ve evdeki bakım ortamlarında; ambalaj açma, inceleme, taşıma, doz hazırlama ve uygulama olmak üzere tüm elle temas durumları buna dahildir.

Antikanser ilaçlar için uygulanan kullanım ve atma prosedürü dikkatle uygulanmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 Kat: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/200

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:02.04.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ