

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XYBAID 500 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 500 mg hydroxykarbamidu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá kapsula obsahuje 42,20 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „0“ s nepriehľadným ružovým telom a nepriehľadným svetlozeleným viečkom, obsahujúca biely alebo takmer biely prášok. Dĺžka kapsuly je 21 – 22 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hydroxykarbamid je indikovaný na liečbu chronickej myeloidnej leukémie v chronickej fáze ochorenia a u pacientov, ktorí nereagovali na iné formy liečby.

Hydroxykarbamid podávaný súbežne s rádioterapiou je indikovaný na liečbu primárneho skvamocelulárneho karcinómu (epidermoidného) hlavy a krku (okrem pier) a karcinómu krčka maternice.

Hydroxykarbamid je indikovaný na liečbu polycytémie vera a esenciálnej trombocytémie u pacientov s vysokým rizikom tromboembolických komplikácií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Každý dávkovací režim hydroxykarbamidu by mal byť založený na skutočnej alebo ideálnej telesnej hmotnosti pacienta, podľa toho, ktorá je nižšia.

Ak sa hydroxykarbamid podáva súčasne s inými myelosupresívnymi liekmi, môže byť potrebné upraviť dávky týchto liekov.

SOLÍDNE NÁDORY

Použitie počas rádioterapie

(Karcinóm hlavy a krku a krčka maternice)

Jedna dávka 80 mg/kg sa podáva perorálne každý *tretí* deň.

Podávanie hydroxykarbamidu sa musí začať najmenej sedem dní pred začatím ožarovania, v podávaní pokračovať počas ožarovania a neobmedzenú dobu po ožarovaní za predpokladu, že je pacient pod primeraným dohľadom a že sa nevyskytujú žiadne prejavy neobvyklej alebo závažnej toxicity (pozri časť 4.4).

CHRONICKÁ MYELOIDNÁ LEUKÉMIA

Kontinuálna liečba

Jedna dávka 20 až 30 mg/kg sa podáva perorálne denne.

Skúšobné obdobie by malo byť šesť týždňov, aby sa zistila účinnosť hydroxykarbamidu. Ak je klinická odpoveď akceptovateľná, v liečbe sa má pokračovať neobmedzene dlhú dobu. Liečba sa musí ukončiť, ak počet leukocytov klesne pod $2,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov klesne pod $100 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.4). V takom prípade sa musí krvný obraz po troch dňoch opäť skontrolovať a v liečbe sa môže pokračovať, ak sa hodnoty vrátia na prijateľnú hladinu. Hematopoetická funkcia sa zvyčajne veľmi rýchlo obnoví. Ak počas kombinovanej liečby hydroxykarbamidom a ožarovaním krvný obraz neupravuje dostatočne rýchlo, môže sa prerušiť aj ožarovanie. Anémia, aj keď je závažná, môže ustúpiť bez prerušenia liečby hydroxykarbamidom (pozri časť 4.4).

ESENCIÁLNA TROMBOCYTÉMIA

Odporúčaná úvodná dávka je 15 mg/kg jedenkrát denne. Dávka sa musí upraviť tak, aby sa počet trombocytov udržal pod $600 \times 10^9/l$ bez zníženia počtu leukocytov pod $4 \times 10^9/l$.

V liečbe hydroxykarbamidom sa musí pokračovať, kým sa nedosiahne adekvátne kontroly počtu trombocytov a/alebo počtu leukocytov alebo do nástupu preukázanej liekovej rezistencie alebo neznášanlivosti lieku (pozri časť 4.4).

POLYCYTÉMIA VERA

Odporúčaná úvodná dávka je 15 až 20 mg/kg jedenkrát denne. Dávka sa musí upraviť tak, aby sa udržal hematokrit pod 45 % a počet trombocytov pod $400 \times 10^9/l$. U väčšiny pacientov sa to dá dosiahnuť podávaním priemernej dennej dávky 500 až 1 000 mg hydroxykarbamidu.

V podávaní lieku sa musí pokračovať do dosiahnutia adekvátnej kontroly hematokritu a/alebo počtu trombocytov alebo do nástupu preukázanej liekovej rezistencie alebo neznášanlivosti lieku (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré naznačujú potrebu špecifickej úpravy dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. Odporúča sa starostlivé monitorovanie hematologických parametrov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Hydroxykarbamid sa má u pacientov s poruchou funkcie obličiek používať s opatrnosťou. Keďže sa hydroxykarbamid eliminuje renálnou exkréciou, v tejto populácii pacientov má sa zväžiť zníženie dávky hydroxykarbamidu. Odporúča sa starostlivé monitorovanie hematologických parametrov.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky hydroxykarbamidu a môžu vyžadovať režim s nižšou dávkou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť hydroxykarbamidu u detí neboli stanovené.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Ak to pacient preferuje, alebo nedokáže kapsuly prehltnúť, môže obsah kapsúl vyprázdniť do pohára s vodou a ihneď užiť (pozri časť 6.6). Časť inertného materiálu z kapsuly použitá ako nosič liečiva môže zostať nerozpustená a plávať na hladine vody v pohári.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Útlm kostnej drene, t. j. leukopénia ($< 2,5 \times 10^9$ leukocytov/l), trombocytopénia ($< 100 \times 10^9$ trombocytov/l) alebo závažná anémia.
- Tehotenstvo

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Interferencia so systémami na kontinuálne monitorovanie glukózy

Hydroxykarbamid môže falošne zvýšiť výsledky na snímači hladiny glukózy určitých systémov na kontinuálne monitorovanie glukózy (continuous glucose monitoring, CGM), čo môže viesť k hypoglykémii, ak sa výsledky na snímači hladiny glukózy použijú na stanovenie dávok inzulínu. Ak sa majú systémy CGM používať súbežne s liečbou hydroxykarbamidom, poraďte sa s lekárom, ktorý vám CGM predpísal, či je potrebné zvážiť alternatívne metódy monitorovania glukózy.

Liečba hydroxykarbamidom sa nesmie začať u pacientov s útlmom funkcie kostnej drene, t. j. s leukopéniou ($< 2,5 \times 10^9$ leukocytov/l), trombocytopéniou ($< 100 \times 10^9$ trombocytov/l) alebo závažnou anémiou.

Hydroxykarbamid môže spôsobiť útlm kostnej drene; leukopénia je vo všeobecnosti prvým a najčastejším ukazovateľom. Trombocytopénia a anémia sa vyskytujú menej často a zriedkavo sa pozorujú bez predchádzajúcej leukopénie. Pravdepodobnosť útlmu kostnej drene je vyššia u pacientov predtým liečených rádioterapiou alebo cytostatikami na liečbu rakoviny; hydroxykarbamid sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Zotavenie z myelosupresie je rýchle, ak sa liečba hydroxykarbamidom včas ukončí.

U pacientov liečených hydroxykarbamidom boli hlásené prípady hemolytickej anémie v dôsledku myeloproliferatívnych ochorení. U pacientov, u ktorých sa vyvinie závažná anémia, sa majú vykonať laboratórne testy na hemolýzu. Ak sa potvrdí diagnóza hemolytickej anémie, liečba hydroxykarbamidom sa má ukončiť.

Pred začatím liečby hydroxykarbamidom sa musí upraviť závažná anémia.

Poruchy erytrocytov: spontánne ustupujúca megaloblastická erytropoéza sa často vyskytuje na úplnom začiatku liečby hydroxykarbamidom. Morfológická zmena je podobná zmene pozorovanej pri pernicióznej anémii, ale nie je spojená s nedostatkom vitamínu B₁₂ alebo kyseliny listovej. Makrocytóza môže maskovať náhodný súbežný rozvoj nedostatku kyseliny listovej, preto sa odporúča pravidelné stanovenie hladiny kyseliny listovej v sére.

Hydroxykarbamid môže tiež spomaliť plazmatický klírens železa a znížiť rýchlosť využitia železa erytrocytmí, ale nezdá sa, že by menil očakávanú dobu prežitia erytrocytov.

U pacientov, ktorí boli v minulosti liečení rádioterapiou, sa môže pri podávaní hydroxykarbamidu zhoršiť postradiačný erytém.

U pacientov s myeloproliferatívnymi poruchami sa počas liečby hydroxykarbamidom vyskytli kožné vaskulárne toxicity, vrátane ulcerácií a gangrény, spôsobené vaskulitídou. Tieto vaskulárne toxicity sa najčastejšie hlásili u pacientov, ktorí sa v minulosti liečili interferónom alebo boli súbežne liečení interferónom. Vzhľadom na potenciálne závažné klinické následky vaskulárnych ulcerácií spôsobených vaskulitídou u pacientov s myeloproliferatívnym ochorením sa má hydroxykarbamid, pri

výskyte kožných ulcerácií spôsobených vaskulitídou, vysadiť a ak je to indikované, má sa začať s cytoreduktívnou liečbou.

Hydroxykarbamid je genotoxický a považuje sa za karcinogénny pre všetky typy organizmov, vrátane zvyšovania rizika rakoviny u ľudí. U pacientov dlhodobo užívajúcich hydroxykarbamid na liečbu myeloproliferatívnych ochorení ako je polycytémia vera alebo trombocytémia bola hlásená sekundárna leukémia; nie je známe, či je tento leukemogénny účinok sekundárnym účinkom hydroxykarbamidu alebo dôsledkom existujúceho ochorenia.

U pacientov dlhodobo liečených hydroxykarbamidom bola hlásená rakovina kože. Pacientom sa má odporučiť, aby si chránili pokožku pred slnečným žiarením. Okrem toho si musia pacienti počas liečby hydroxykarbamidom a po jej ukončení sami kontrolovať kožu a počas pravidelných kontrol je u nich potrebné kontrolovať výskyt sekundárnych malignít.

Súbežné podávanie hydroxykarbamidu s vakcínou obsahujúcou živý vírus môže zvýšiť replikáciu vírusu vo vakcíne a/alebo zvýšiť vedľajšie účinky tejto vakcíny, pretože normálne obranné mechanizmy sú hydroxykarbamidom potlačené. Očkovanie pacientov užívajúcich hydroxykarbamid vakcínou obsahujúcou živý vírus môže viesť k závažnej infekcii. Protilátková odpoveď pacienta na vakcínu môže byť znížená. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých vakcín a poradiť sa so špecialistom (pozri časť 4.5).

Respiračné poruchy:

U pacientov liečených na myeloproliferatívne neoplázie sa hlásila pľúcna intersticiálna choroba vrátane pľúcnej fibrózy, pľúcnych infiltrátov, pneumónie a alveolitídy/alergickej alveolitídy, ktoré môžu byť fatálne. Pacienti, u ktorých sa vyskytne horúčka, kašeľ, dyspnoe alebo iné respiračné príznaky, majú byť starostlivo sledovaní, vyšetrení a liečení. Okamžité prerušenie podávania hydroxykarbamidu a liečba kortikosteroidmi môže viesť k ústupu pľúcnych ťažkostí (pozri časť 4.8).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby hydroxykarbamidom pili dostatok tekutín. V prípade, že pacient neužije dávku, musí vyhľadať lekársku pomoc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hydroxykarbamid sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí boli nedávno liečení rozsiahlym ožarovaním alebo chemoterapiou inými cytostatikami (pozri časti 4.4 a 4.8).

Súbežné používanie hydroxykarbamidu s inými myelosupresívnymi liekmi alebo s ožarovaním môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku útlmu kostnej drene alebo iných nežiaducich účinkov (pozri časti 4.4 a 4.8). Takmer u všetkých pacientov liečených hydroxykarbamidom v kombinácii s ožarovaním sa vyvinula leukopénia. Zriedkavo sa vyskytovala trombocytopénia ($< 100 \times 10^9$ trombocytov/l) a zvyčajne ak bola prítomná aj ťažká leukopénia. Hydroxykarbamid môže zintenzívniť niektoré nežiaduce účinky pozorované pri ožarovaní, ako sú žalúdočné ťažkosti a mukozitída. Závažné žalúdočné ťažkosti, ako je nevoľnosť, vracanie a anorexia, spôsobené kombinovanou liečbou, sa zvyčajne dajú zvládnuť dočasným prerušením podávania hydroxykarbamidu.

Bolesť alebo diskomfort spôsobené zápalom slizníc v mieste ožarovania (mukozitída) je zvyčajne možné zvládnuť perorálnym podaním lokálnych anestetík a analgetík. V prípade závažnej reakcie sa môže liečba hydroxykarbamidom dočasne prerušiť. Pri veľmi závažnej reakcii je možné tiež dočasne prerušiť liečbu ožarovaním.

Hydroxykarbamid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére, preto môže byť potrebné upraviť dávku urikosurika.

Štúdie *in vitro* preukázali významné zvýšenie cytotoxickej aktivity cytarabínu v bunkách vystavených hydroxykarbamidu. Nebolo stanovené, či táto interakcia v klinickej praxi bude viesť k synergickej toxicite alebo k potrebe zmeny dávky cytarabínu.

U pacientov infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) bol počas liečby hydroxykarbamidom a didanozínom s alebo bez stavudínu hlásený zápal pankreasu s fatálnym koncom. U pacientov infikovaných HIV liečených hydroxykarbamidom a inými antiretrovirotikami sa po uvedení lieku na trh hlásila hepatotoxicita a fatálne zlyhanie pečene. Fatálne hepatálne zmeny sa najčastejšie pozorovali u pacientov liečených kombináciou hydroxykarbamidu, didanozínu a stavudínu. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť. U pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali hydroxykarbamid v kombinácii s antiretrovirotikami vrátane didanozínu so stavudínom alebo bez neho, sa hlásila periférna neuropatia, ktorá bola v niektorých prípadoch závažná (pozri časť 4.8). V štúdií ACTG 5025, u pacientov liečených hydroxykarbamidom v kombinácii s didanozínom, stavudínom a indinavirom, sa preukázalo priemerné zníženie počtu CD4 buniek približne o 100/mm³.

Pri súbežnom používaní živých vakcín existuje zvýšené riziko fatálneho systémového ochorenia. Živé vakcíny sa neodporúčajú u imunosupresívnych pacientov (pozri časť 4.4).

Štúdie preukázali, že existuje interakcia medzi hydroxykarbamidom a enzýmami (ureázou, urikázou a laktátdehydrogenázou) používanými pri stanovení močoviny, kyseliny močovej a kyseliny mliečnej, čo vedie k nesprávnemu vyhodnoteniu ich výsledkov u pacientov liečených hydroxykarbamidom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo

Užívanie hydroxykarbamidu je kontraindikované počas celého tehotenstva (pozri časť 4.3). Ukázalo sa, že hydroxykarbamid je vysoko teratogénny u rôznych druhov zvierat. Hydroxykarbamid prechádza placentárnou bariérou a pri podávaní tehotným ženám môže spôsobiť poškodenie plodu.

Ak sa hydroxykarbamid užíva počas tehotenstva alebo ak pacientka otehotnie počas liečby hydroxykarbamidom, majú sa urobiť vyšetrenia na stanovenie možného rizika pre plod.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby hydroxykarbamidom používať účinnú antikoncepciu (pozri „Fertilita“).

Dojčenie

Hydroxykarbamid sa vylučuje do materského mlieka. Keďže existuje možnosť závažných nežiaducich účinkov, ktoré môže hydroxykarbamid spôsobiť u dojčiat, je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu hydroxykarbamidom, pričom sa zohľadní prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

U mužov sa pozorovala azoospermia a oligospermia (oligozoospermia), niekedy reverzibilná. Pacienti mužského pohlavia musia byť pred začatím liečby informovaní o možnosti uskladnenia spermií. Mužom, ktorí sa liečia, sa odporúča používať bezpečnú antikoncepciu najmenej tri mesiace po ukončení liečby.

Hydroxykarbamid môže byť mutagénny a túto možnosť má lekár starostlivo zvážiť pred predpísaním lieku pacientom a pacientkam uvažujúcim o počatí.

Pacientky vo fertilnom veku musia byť poučené o používaní účinnej antikoncepcie počas liečby a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinok hydroxykarbamidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa neskúmal. Keďže hydroxykarbamid môže spôsobovať závraty a iné neurologické účinky (pozri časť 4.8), môže byť pri jeho užívaní znížená pozornosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúci zoznam obsahuje nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencia sa uvádza podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	zriedkavé	gangréna
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	časté	rakovina kože
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	útlm kostnej drene, pokles počtu CD4+ lymfocytov, leukopénia, trombocytopénia, anémia
	neznáme	hemolytická anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	anorexia
	zriedkavé	syndróm z rozpadu nádoru
Psychické poruchy	časté	halucinácie, dezorientácia
Poruchy nervového systému	časté	kŕče, závrat, periférna neuropatia ¹ , somnolencia, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	pľúcna fibróza, pľúcny infiltrát, dyspnoe
	neznáme	pľúcna intersticiálna choroba
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	pankreatitída ¹ , nauzea, vracanie, hnačka, stomatitída, zápcha, mukozitída, žalúdočné ťažkosti, dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	hepatotoxicita ¹ , zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, cholestáza, hepatitída
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	systémový a kožný lupus erythematosus
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	kožná vaskulitída, dermatomyozitída, alopecia, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, exfoliácia kože, atrofia kože, kožný vred, erytém, hyperpigmentácia kože, porucha nechťov
	neznáme	pigmentácia nechťov
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté	dyzúria, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	horúčka, asténia, triaška, malátnosť

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi časté	azoospermia, oligospermia
¹ U pacientov infikovaných HIV, ktorí užívali hydroxykarbamid v kombinácii s antiretrovirotikami, najmä didanozínom a stavudínom, bola hlásená fatálna a nefatálna pankreatitída a hepatotoxicita (pozri časť 4.5).		

Reakcie z precitlivenosti (horúčka vyvolaná liekom)

V niektorých prípadoch bola hlásená horúčka (> 39 °C) vyžadujúca hospitalizáciu sprevádzaná gastrointestinálnymi, pľúcnymi, muskuloskeletálnymi, hepatálnymi, hepatobiliárnymi, kožnými alebo kardiovaskulárnymi udalosťami. Horúčka sa objavila do 6 týždňov po začatí liečby a ustúpila ihneď po ukončení liečby hydroxykarbamidom. Pri pokračovaní liečby sa horúčka znovu vyskytla po 24 hodinách.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov, ktorí užívali hydroxykarbamid v dávkach niekoľkokrát vyšších ako sú odporúčané, sa hlásila akútna mukokutánna toxicita. Pozorovali sa bolestivosť, fialový erytém, opuch dlaní a chodidiel s následnou tvorbou šupín na rukách a nohách, závažná generalizovaná hyperpigmentácia kože a stomatitída.

Liečba predávkovania zahŕňa výplach žalúdka a symptomatickú liečbu, ako aj kontrolu funkcie kostnej drene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX05.

Mechanizmus účinku***Nádorové ochorenie***

Nie je známy presný mechanizmus, ktorým hydroxykarbamid vyvoláva svoj antineoplastický účinok. Rôzne štúdie na tkanivových kultúrach, na potkanoch a u ľudí podporujú hypotézu, že hydroxykarbamid spôsobuje priamu inhibíciu syntézy DNA tým, že pôsobí ako inhibítor ribonukleotidreduktázy bez toho, aby zasahoval do syntézy kyseliny ribonukleovej alebo bielkovín.

Zvyšovanie účinkov rádioterapie

Boli navrhnuté tri mechanizmy, ktorými hydroxykarbamid zvyšuje terapeutický účinok ožarovania na skvamocelulárne (epidermoidné) karcinómy hlavy a krku. Skúšky *in vitro* na bunkách čínskeho škrečka ukázali, že hydroxykarbamid pôsobí letálne na bunky v S-fáze, ktoré sú bežne rezistentné na ožiarenie a že zastavuje ostatné bunky v G1-fáze bunkového cyklu alebo vo fáze pred syntézou DNA, keď sú najcitlivejšie na účinky žiarenia. Tretí mechanizmus účinku je teoreticky založený na *in vitro* testovaní tzv. HeLa buniek: zdá sa, že hydroxykarbamid inhibíciou syntézy DNA zasahuje do normálneho procesu opravy buniek, ktoré boli poškodené ale neboli usmrtené žiarením, čím znižuje ich mieru prežitia. Nedochádza k žiadnym zmenám v syntéze RNA a bielkovín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti**Absorpcia**

Po perorálnom podaní ľudom sa hydroxykarbamid rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne koncentrácie v sére sa dosiahnu počas 1 – 4 hodín po perorálnom podaní. So zvyšujúcimi

sa dávkami sa pozorovala nepomerne vyššia hodnota maximálnej koncentrácie v sére a plochy pod krivkou (AUC). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve jedla na absorpciu hydroxykarbamidu.

Distribúcia

Hydroxykarbamid sa rýchlo a rozsiahlo distribuuje do tkanív a jeho distribučný objem približne zodpovedá celkovému objemu vody v tele.

Pomer tekutín medzi sérom a ascitom sa pohybuje v rozmedzí od 2:1 do 7,5:1. Hydroxykarbamid sa koncentruje v leukocytoch a eryocytoch. Hydroxykarbamid prechádza hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia

Viac ako 50 % perorálne podanej dávky sa metabolizuje spôsobmi, ktoré nie sú úplne objasnené.

Jednou z ciest je pravdepodobne metabolizmus v pečeni. Ďalšou menej významnou cestou možne byť degradácia kyseliny acetohydroxámovej pôsobením ureázy črevných baktérií.

Eliminácia

Hydroxykarbamid sa vylučuje obličkami, pravdepodobne kinetikou prvého rádu. U pacientov s malígnitami sa obličkami vylúči 30 – 55 % podanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Keďže renálna exkrécia je eliminačnou cestou, má sa v tejto skupine pacientov zvážiť zníženie dávky. Uskutočnila sa multicentrická, otvorená, nerandomizovaná štúdia s jednorazovou dávkou u dospelých pacientov s kosáčikovitou anémiou, v ktorej sa hodnotil vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku hydroxykarbamidu. Pacienti s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) > 80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 50 – 80 ml/min) alebo závažnou (CrCl < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek dostali jednu dávku hydroxykarbamidu 15 mg/kg s použitím kombinácie 200 mg, 300 mg alebo 400 mg kapsúl.

Pacienti s koncovým štádiom poruchy funkcie obličiek (end-stage renal disease, ESRD) dostávali dve dávky 15 mg/kg počas 7 dní oddelene, pričom prvá dávka sa podávala bezprostredne po 4-hodinovej hemodialýze a druhá dávka pred hemodialýzou. V tejto štúdii bola priemerná expozícia (AUC) u pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min (alebo ESRD) o 64 % vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Na základe výsledkov sa navrhuje, aby sa pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek znížila úvodná dávka hydroxykarbamidu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity bola LD₅₀ perorálnej dávky hydroxykarbamidu približne 5 g/kg u myší a 5,65 g/kg u potkanov.

V štúdiách subakútnej a chronickej toxicity na potkanoch boli najkonzistentnejšími patologickými nálezmi viditeľná mierna až stredne závažná hypoplázia kostnej drene súvisiaca s veľkosťou dávky, pľúcna kongescia a zatienenie pľúc. Podávanie najvyšších dávok (1,26 g/kg/deň počas 37 dní a potom 2,52 g/kg/deň počas 40 dní) spôsobilo atrofiu semenníkov a vymiznutie spermatogenézy.

U psov bol mierny až závažný útlm kostnej drene zhodný s perorálnymi dávkami vyššími ako 50 mg/kg/deň. Intravenózne podávanie vyšších dávok (140 – 420 mg alebo 140 – 1 260 mg/kg/týždeň, podávaných 3 alebo 7 dní každý týždeň počas 12 týždňov) spôsobilo spomalenie rastu, mierne zvýšenie hladiny glukózy v krvi a hemosiderózu pečene alebo sleziny s reverzibilnou atrofiou semenníkov v závislosti od dávky.

U opíc bol zaznamenaný útlm kostnej drene, lymfoidná atrofia sleziny a degeneratívne zmeny epitelu tenkého a hrubého čreva. Pri vyšších, často letálnych intravenózných dávkach (400 až 800 mg/kg/deň počas 7 až 15 dní) sa pozorovalo krvácanie a kongescia pľúc, mozgu a močových ciest.

Pri niektorých druhoch laboratórnych zvierat boli pri dávkach vyšších ako sú dávky používané v klinickej praxi hlásené zmeny srdcovej frekvencie, arteriálneho tlaku, ortostatická hypotenzia, zmeny na elektrokardiograme a mierna hemolýza a/alebo methemoglobinémia.

Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy fertility

Hydroxykarbamid je genotoxický a predpokladá sa, že je karcinogénny u všetkých živočíšnych druhov, čo naznačuje karcinogénne riziko pre ľudí.

Nevykonalí sa dlhodobé štúdie na posúdenie karcinogénneho potenciálu u zvierat.

Lieky, ktoré ovplyvňujú syntézu DNA, ako je hydroxykarbamid, môžu mať mutagénny potenciál, preto sa táto možnosť musí zvážiť pred podaním lieku ženám aj mužom uvažujúcim o počatí.

U potkanov spôsobili vysoké dávky hydroxykarbamidu aspermatogézu a u psov reverzibilnú stagnáciu spermatogenézy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy

kyselina citrónová

bezvodý hydrogenfosforečnan sodný

stearát horečnatý

Obal kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E171)

erytrozín (E127)

indigotín (E132)

chinolínová žltá (E104)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/Aclar hliníkovej fólie alebo blister z ALU/ALU v škatuľke obsahujúcej 30, 50 alebo 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacientov, ktorí užívajú liek vyprázdnením kapsuly do vody (pozri časť 4.2), treba upozorniť, že ide o silný liek, s ktorým sa má zaobchádzať opatrne. Pacientom treba odporučiť, aby sa po otvorení kapsuly vyhli kontaktu prášku s kožou a sliznicami a aby prášok nevdychovali. Osoby, ktoré hydroxykarbamid neužívajú, nemajú byť vystavené účinkom tohto lieku.

Na zníženie rizika expozície lieku používajte pri manipulácii s hydroxykarbamidom alebo vnútornými obalmi/blistrami obsahujúcimi hydroxykarbamid jednorazové rukavice. Osoby, ktoré manipulujú s hydroxykarbamidom, si majú umyť ruky pred a po kontakte s vnútorným obalom/blistrom alebo

kapsulami. Ak sa prášok rozsype, treba ho ihneď zotrieť vlhkou handričkou a vhodiť do uzavretej nádoby, napr. plastového vrečka, ako aj prázdne kapsuly.

Liek uchovávať mimo dosahu detí a domácich zvierat.

Pokyny na správne zaobchádzanie s protinádorovými liekmi a ich likvidáciu

Aby ste znížili riziko vystavenia pokožky tomuto lieku, pri manipulácii s vnútornými obalmi/blistrami obsahujúcim kapsuly XYBAID vždy používajte nepremokavé rukavice. To sa týka všetkých typov manipulácie s liekom v klinických zariadeniach, lekárnach, pri skladovaní a v domácnostiach vrátane vybalenia a kontroly, premiestňovania lieku v rámci domácnosti, prípravy a podania dávky.

Je potrebné dodržiavať postup správneho zaobchádzania s protinádorovými liekmi a ich likvidácie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MAKPHARM d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10000 Zagreb
Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0166/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024