

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Hydroxykarbamid medac 500 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 500 mg hydroxykarbamidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy v jednej kapsule.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly (kapsula)

Biele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pacientov s chronickou myeloickou leukémiou (CML) v chronickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia.

Liečba pacientov s esenciálnou trombocytémiou alebo polycytémiou vera s vysokým rizikom trombembolických komplikácií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu má vykonávať len lekár so skúsenosťami v onkológii alebo hematológii. Dávky vychádzajú zo skutočnej alebo ideálnej telesnej hmotnosti pacienta, podľa toho, ktorá je nižšia.

Pri CML sa hydroxykarbamid zvyčajne podáva v úvodnej dávke 40 mg/kg denne v závislosti od počtu bielych krviniek. Dávka sa zníži o 50 % (20 mg/kg denne), keď počet bielych krviniek klesne pod $20 \times 10^9/l$. Dávka sa potom individuálne upraví tak, aby sa počet bielych krviniek udržiaval v rozpätí $5 - 10 \times 10^9/l$. Dávka hydroxykarbamidu sa má znížiť, ak počet bielych krviniek klesne pod $5 \times 10^9/l$, a zvýšiť, ak sa zistí počet bielych krviniek $> 10 \times 10^9/l$.

Ak počet bielych krviniek klesne pod $2,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov klesne pod $100 \times 10^9/l$, liečba sa má prerušiť, až kým sa počty elementov výrazne nezvýšia smerom k normálu.

Primerané skúšobné obdobie na určenie antineoplastického účinku Hydroxykarbamidu medac je šesť týždňov. Ak dôjde k výraznej progresii ochorenia, liečba sa má prerušiť na neurčito. Ak sa dosiahne významná klinická odpoveď, liečba môže pokračovať neobmedzene dlho.

Pri esenciálnej trombocytémii sa hydroxykarbamid zvyčajne podáva v začiatočných dávkach 15 mg/kg/deň s úpravou dávky tak, aby sa počet trombocytov udržiaval pod $600 \times 10^9/l$ bez zníženia počtu bielych krviniek pod $4 \times 10^9/l$.

Pri polycytémii vera sa má hydroxykarbamid začať podávať v dávke 15 – 20 mg/kg/deň. Dávka hydroxykarbamidu sa má individuálne upraviť tak, aby sa udržiavala úroveň hematokritu pod 45 % a počet trombocytov pod $400 \times 10^9/l$. U väčšiny pacientov sa to dá dosiahnuť hydroxykarbamidom podávaným kontinuálne v priemerných denných dávkach 500 až 1 000 mg.

Ak je možné dostatočne kontrolovať hodnoty hematokritu a počet trombocytov, liečba môže pokračovať neobmedzene dlho.

Pediatrická populácia

Vzhľadom na zriedkavosť týchto ochorení u detí neboli dávkovacie režimy stanovené.

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

K dispozícii nie sú žiadne údaje. Pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene nie je možné poskytnúť odporúčanie pre dávkovanie (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nesmú sa nechať rozpustiť v ústach.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Ak sa vyskytne precitlivenosť na Hydroxykarbamid medac, liečba sa má ukončiť.
- Závažný útlm kostnej drene, leukocytopénia ($< 2,5 \times 10^9$ leukocytov/l), trombocytopénia ($< 100 \times 10^9$ trombocytov/l) alebo závažná anémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologické toxicity

Hydroxykarbamid môže spôsobiť útlm kostnej drene s leukopéniou ako prvým a najčastejšie sa vyskytujúcim prejavom. Trombocytopénia a anémia sa vyskytujú menej často a sú zriedkavé bez predchádzajúcej leukopénie. Kompletný krvný obraz vrátane stanovenia hladiny hemoglobínu, celkového a diferencovaného počtu leukocytov a počtu trombocytov sa má pravidelne vykonávať aj po stanovení individuálnej optimálnej dávky. Interval kontrol má byť určený individuálne, ale zvyčajne je to raz týždenne. Ak počet bielych krviniek klesne pod $2,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov klesne pod $100 \times 10^9/l$, liečba sa má prerušiť, kým sa počty výrazne nezvýšia smerom k normálu (pozri časť 4.2).

V prípade anémie pred alebo počas prebiehajúcej liečby sa môžu v prípade potreby červené krvinky nahradiť. Megaloblastická erytropoéza, ktorá spontánne ustúpi, sa často pozoruje na začiatku liečby hydroxykarbamidom. Morfológická zmena pripomína pernicióznú anémiu, avšak nesúvisí s nedostatkom vitamínu B₁₂ alebo kyseliny listovej. U pacientov, u ktorých boli myeloproliferatívne ochorenia liečené hydroxykarbamidom, sa hlásili prípady hemolytickej anémie. U pacientov, u ktorých sa vyvinie závažná anémia, sa majú laboratórne testy vyhodnotiť z hľadiska hemolýzy. Ak sa stanoví diagnóza hemolytickej anémie, má sa liečba hydroxykarbamidom ukončiť.

Sledovanie počas liečby

Počas liečby Hydroxykarbamidom medac sa má vykonávať časté sledovanie krvného obrazu, ako aj sledovanie funkcie pečene a obličiek. Skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene sú obmedzené. Preto je potrebné venovať osobitnú pozornosť pri liečbe týchto pacientov, a to najmä na začiatku liečby.

Sekundárna leukémia

U pacientov, u ktorých sú myeloproliferatívne poruchy, ako je polycytémia vera a trombocytémia, dlhodobo liečené hydroxykarbamidom, môže vzniknúť sekundárna leukémia. Do akej miery to súvisí so základným ochorením alebo s liečbou hydroxykarbamidom, nie je v súčasnosti známe.

Rakovina kože

U pacientov dlhodobo užívajúcich hydroxykarbamid bola hlásená rakovina kože. Pacientom je potrebné upozorniť, aby chránili kožu pred slnečným žiarením. Okrem toho si majú pacienti počas liečby a po ukončení liečby hydroxykarbamidom sami kontrolovať kožu a počas rutinných kontrolných návštev majú byť vyšetrení na sekundárne malignity.

Vredy na nohách

Hydroxykarbamid môže vyvolať bolestivé vredy na nohách, ktoré sa zvyčajne ťažko liečia a vyžaduje sa ukončenie liečby. Prerušenie liečby hydroxykarbamidom zvyčajne vedie k pomalému vymiznutiu vredov v priebehu niekoľkých týždňov.

Vaskulárna toxicita

U pacientov s myeloproliferatívnymi poruchami sa počas liečby hydroxykarbamidom vyskytli kožné vaskulárne toxicity vrátane vaskulárnych ulcerácií a gangrén. Riziko vaskulárnej toxicity je zvýšené u pacientov, ktorí sa v minulosti liečili alebo sa súbežne liečia interferénom. Vzhľadom na potenciálne závažné klinické následky kožných vaskulárnych vredov hlásených u pacientov s myeloproliferatívnym ochorením sa má v prípade výskytu kožných vaskulárnych vredov liečba hydroxykarbamidom ukončiť a má sa začať liečba alternatívnymi cytoreduktívnymi liekmi podľa indikácie.

Intersticiálne ochorenie pľúc

U pacientov liečených na myeloproliferatívnu neopláziu bolo hlásené intersticiálne ochorenie pľúc vrátane pľúcnej fibrózy, infiltrácie pľúc, pneumonitídy a alveolitídy/alergickej alveolitídy, ktoré môže byť spojené so smrteľným následkom. Pacient, u ktorého sa vyvinie pyrexia, kašeľ, dyspnoe alebo iné respiračné príznaky, má byť starostlivo sledovaný, vyšetrený a liečený. Rýchle prerušenie liečby hydroxykarbamidom a liečba kortikosteroidmi môže viesť k vymiznutiu pľúcnych ťažkostí (pozri časť 4.8).

Zvýšenie kyseliny močovej v sére

U pacientov liečených hydroxykarbamidom je potrebné mať na pamäti možnosť zvýšenia hladiny kyseliny močovej v sére, čo môže viesť k rozvoju dny alebo v najhoršom prípade k nefropatii spôsobenej kyselinou močovou, a to najmä ak sa používa s inými cytotoxickými látkami. Preto je dôležité pravidelne sledovať hladiny kyseliny močovej. Pacientov je potrebné poučiť, aby veľa pili.

Interferencia s laboratórnymi testami

Publikovaná štúdia preukázala zvýšenie laboratórných hodnôt močoviny, kyseliny močovej (5-9 %) a kyseliny mliečnej (6-11 %) meraných enzymatickými testami *in vitro* za prítomnosti

hydroxykarbamidu (0,1-1 mM), čo naznačuje analytickú interferenciu. Klinický význam týchto výsledkov nie je známy.

Interferencia so systémami na kontinuálne monitorovanie glukózy

Hydroxykarbamid môže falošne zvýšiť výsledky na snímači hladiny glukózy určitých systémov na kontinuálne monitorovanie glukózy (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.

Inhibítory reverznej transkriptázy

Kombinácia hydroxykarbamidu a nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov NRTI, pozri tiež časť 4.5.

Fertilita

Hydroxykarbamid môže byť genotoxický. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas liečby hydroxykarbamidom a 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepcné opatrenia. Liečeným mužom sa odporúča používať bezpečné antikoncepcné opatrenia počas liečby a 3 mesiace po liečbe. Pred začatím liečby majú byť informovaní o možnosti uskladnenia (kryokonzervácie) spermií.

Hydroxykarbamid medac sa nemá podávať gravidným pacientkam ani dojčiacim matkám, pokiaľ prínos nepreváži možné riziká (pozri časť 4.6).

Laktóza

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

Očkovanie

Súbežné používanie Hydroxykarbamidu medac s očkovacou látkou so živým vírusom môže zosilniť replikáciu vírusu očkovacej látky a/alebo môže zvýšiť niektoré nežiaduce reakcie vírusu očkovacej látky, pretože normálne obranné mechanizmy môžu byť hydroxykarbamidom potlačené. Očkovanie živou očkovacou látkou u pacienta užívajúceho Hydroxykarbamid medac môže viesť k závažnej infekcii. Pacientova protilátková odpoveď na očkovacie látky môže byť znížená. Počas liečby a najmenej šesť mesiacov po ukončení liečby je potrebné vyhnúť sa používaniu živých očkovacích látok a poradiť sa so špecialistom (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Hydroxykarbamid sa má podávať s opatnosťou pacientom s predchádzajúcou alebo súbežnou rádioterapiou alebo cytotoxickou liečbou. V týchto prípadoch existuje u pacientov zvýšené riziko vzniku útlmu kostnej drene, podráždenia žalúdka a mukozitídy (závažnejšie, vyššia frekvencia). Okrem toho môže dôjsť k exacerbácii erytému spôsobeného predchádzajúcim alebo súbežným ožarovaním.

Štúdie *in vitro* preukázali schopnosť hydroxykarbamidu zvýšiť cytotoxicitu cytozín-arabinozidu (ara-C) aj fluoropyrimidínov.

Hydroxykarbamid môže zvýšiť antiretrovírusovú aktivitu nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy ako didanozín a stavudín. Hydroxykarbamid inhibuje syntézu DNA HIV a replikáciu HIV znížením množstva intracelulárnych deoxynukleotidov. U pacientov liečených hydroxykarbamidom v kombinácii s didanozínom, stavudínom a indinavirom v štúdiu ACTG 5025 bol zaznamenaný medián poklesu buniek CD4 približne o 100/mm³. Hydroxykarbamid môže tiež zosilniť potenciálne vedľajšie účinky nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, ako sú hepatotoxicita, pankreatitída a periférna neuropatia (pozri časť 4.8).

Očkovanie

Pri súbežnom používaní živých očkovacích látok existuje zvýšené riziko závažných alebo smrteľných infekcií. U pacientov s oslabenou imunitou sa neodporúča použitie živých očkovacích látok (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál hydroxykarbamidu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku počas liečby hydroxykarbamidom a 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné opatrenia.

Mužom sa počas liečby hydroxykarbamidom a 3 mesiace po jej ukončení odporúča používať účinné antikoncepčné opatrenia a nesplodiť dieťa.

Gravidita

Hydroxykarbamid môže mať silný mutagénny účinok. Štúdie na zvieratách s hydroxykarbamidom preukázali zvýšený výskyt vrodených defektov (pozri časť 5.3). Hydroxykarbamid medac sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu hydroxykarbamidom.

Ak pacientka napriek tomu počas liečby otehotnie, je potrebné ponúknuť jej možnosť genetickej konzultácie. Hydroxykarbamid prechádza placentou.

Dojčenie

Hydroxykarbamid medac sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť výskytu závažných nežiaducich reakcií na hydroxykarbamid u dojčených detí sa má urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Hydroxykarbamidom medac, pričom je potrebné vziať do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

Fertilita

Hydroxykarbamid môže byť genotoxický, preto sa v prípade, že pacient po liečbe hydroxykarbamidom plánuje mať deti, odporúča genetická konzultácia.

Muži majú byť pred začatím liečby informovaní o možnosti kryokonzervácie spermií. U mužov môže liečba ovplyvniť fertilitu. Veľmi často sa pozoruje reverzibilná oligo- a azoospermia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť reagovať môže byť počas liečby Hydroxykarbamidom medac narušená. Je potrebné na to myslieť v prípadoch, pri ktorých sa vyžaduje zvýšená pozornosť, napr. pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Útlm kostnej drene je toxickým účinkom limitujúcim dávku hydroxykarbamidu. Gastrointestinálne vedľajšie účinky sú časté, ale zriedkavo si vyžadujú zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Frekvencie nežiaducich udalostí sú kategorizované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	zriedkavé gangréna
Benígne a malígne nádory (cysty a polypy)	časté rakovina kože (skvamocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm)
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté útlm kostnej drene, zníženie počtu CD4 lymfocytov, leukocytopénia, anémia, trombocytopénia časté megaloblastóza neznáme hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	zriedkavé reakcia z precitlivenosti
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté anorexia zriedkavé syndróm z rozpadu nádoru neznáme hyperkaliémia
Psychické poruchy	časté halucinácie, dezorientácia
Poruchy nervového systému	časté periférna neuropatia ¹ , somnolencia, neurologické poruchy vrátane bolesti hlavy, závratov a kŕčov
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté pľúcna fibróza, pľúcny edém, akútne pľúcne reakcie pozostávajúce z difúzných pľúcnych infiltrátov, horúčky a dyspnoe neznáme intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitída, alveolitída, alergická alveolitída, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté pankreatitída ¹ , nauzea, vracanie, hnačka, zápcha, stomatitída, mukozitída, žalúdočné ťažkosti, dyspepsia, bolesť brucha, meléna
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté hepatotoxicita ¹ , zvýšená hladina pečeňových enzýmov, cholestáza, hepatitída

	Menej časté zvýšená hladina bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté kožné vrede (najmä vrede na nohách), kožná vaskulitída, pruritus, fialové papuly, kožné zmeny podobné dermatomyozitíde, alopecia, makulopapulárna vyrážka, exfoliácia kože, atrofia kože, erytém (napr. erytém tváre, akralny erytém), hyperpigmentácia kože, porucha nechťov (napr. pigmentácia nechťov, atrofia nechťov) Menej časté aktinická keratóza veľmi zriedkavé systémový a kožný lupus erythematosus neznáme suchá koža
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté dyzúria, prechodná renálna tubulárna dysfunkcia sprevádzaná zvýšenou hladinou kyseliny močovej v krvi, zvýšenou hladinou močoviny v krvi a zvýšenou hladinou kreatinínu v krvi veľmi zriedkavé porucha funkcie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi časté azoospermia, oligospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté horúčka spôsobená liekom, asténia, triaška, malátnosť
¹U pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali hydroxykarbamid v kombinácii s antiretrovirotikami, najmä didanozínom a stavudínom, bola hlásená fatálna a nefatálna pankreatitída a hepatotoxicita a závažná periférna neuropatia.	

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, u ktorých sú myeloproliferatívne poruchy, ako je polycytémia vera a trombocytémia, dlhodobo liečené hydroxykarbamidom, môže vzniknúť sekundárna leukémia. V súčasnosti nie je známe, do akej miery to súvisí so základným ochorením alebo s liečbou hydroxykarbamidom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Počas liečby hydroxykarbamidom sa môže vyskytnúť megaloblastóza, ktorá nereaguje na liečbu kyselinou listovou ani B₁₂.

Útlm kostnej drene však ustúpi, keď sa liečba preruší.

Hydroxykarbamid môže znížiť plazmatický klírens železa a využitie železa erytrocytmi. Nezdá sa však, že by menil životnosť červených krviniek.

Poruchy imunitného systému

Reakcie z precitlivenosti: V niektorých prípadoch bola hlásená vysoká horúčka (> 39 °C) vyžadujúca hospitalizáciu sprevádzaná gastrointestinálnymi, pľúcnymi, muskuloskeletálnymi, hepatobiliárnymi, dermatologickými alebo kardiovaskulárnymi prejavmi. Jej nástup bol zvyčajne do 6 týždňov od začiatku liečby a po prerušení liečby hydroxykarbamidom rýchlo vymizla. Po opätovnom začatí podávania sa horúčka znovu objavila do 24 hodín.

Poruchy metabolizmu a výživy

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa pozorovali prípady hyponatriémie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Závažné žalúdočné ťažkosti (nevoľnosť, vracanie, anorexia) vyplývajúce z kombinovanej liečby hydroxykarbamidom a ožarovaním je možné zvyčajne kontrolovať dočasným prerušením podávania hydroxykarbamidu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Hydroxykarbamid môže zhoršovať zápal slizníc sekundárne po ožarovaní. Môže spôsobiť znovu vyvolanie („recall“) erytému a hyperpigmentáciu v predtým ožarovaných tkanivách.

Erytém, atrofia kože a nechťov, exfoliácia kože, fialové papuly, alopecia, dermatomyozitída podobné kožné zmeny, aktinická keratóza, kožné vredy (najmä vredy na nohách), kožná vaskulitída, pruritus, hyperpigmentácia kože a nechťov a suchá koža boli pozorované čiastočne po rokoch dlhodobej dennej udržiavacej liečbe hydroxykarbamidom.

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 dostávali dávky hydroxykarbamidu niekoľkonásobne prevyšujúce odporúčanú dávku, boli pozorované akútne mukokutánne príznaky. Bola tiež pozorovaná bolestivosť, fialový erytém, edém na dlaniach a chodidlách s následným olupovaním kože rúk a nôh, závažná generalizovaná hyperpigmentácia kože a stomatitída.

Okamžitá liečba pozostáva z výplachu žalúdka s následnou podpornou liečbou a monitorovaním krvotvorného systému.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatiká, ATC kód: L01XX05

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku hydroxykarbamidu nie je známy. Najdôležitejším účinkom hydroxykarbamidu sa zdá byť blokovanie systému ribonukleotidreduktázy, čo vedie k inhibícii syntézy DNA. Bunková rezistencia je zvyčajne spôsobená zvýšenými hladinami ribonukleotidreduktázy v dôsledku amplifikácie génu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické informácie sú obmedzené. Hydroxykarbamid sa dobre absorbuje a perorálna biologická dostupnosť je úplná. Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu do 0,5 až 2 hodín.

Distribúcia

Hydroxykarbamid prechádza hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia

Metabolizmus hydroxykarbamidu nebol u ľudí dôkladne preskúmaný.

Eliminácia

Hydroxykarbamid sa čiastočne eliminuje vylučovaním obličkami. Podiel tejto cesty eliminácie na celkovej eliminácii hydroxykarbamidu je nejasný, pretože frakcie podanej dávky vylúčené v moči boli v rozsahu od 9 do 95 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Poškodenie kostnej drene, lymfoidná atrofia sleziny a degeneratívne zmeny epitelu tenkého a hrubého čreva sú toxické účinky, ktoré sa pozorovali v štúdiách na zvieratách. Je potrebné zvážiť potenciálne riziko podobných účinkov u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Teratogenita hydroxykarbamidu bola preukázaná u mnohých druhov vrátane potkanov, myší a králikov. Vysoká variabilita teratogénnych účinkov sa pohybovala v rozsahu od úmrtia veľkej časti embryí po deformácie končatín, nervové defekty a dokonca aj behaviorálne účinky. Okrem toho hydroxykarbamid po opakovanom podávaní negatívne ovplyvnil spermatogézu a pohyblivosť spermií myší.

Genotoxicita

Hydroxykarbamid vykazoval genotoxické vlastnosti v bežných testovacích systémoch.

Karcinogenita

Predklinické informácie o karcinogénnom potenciáli hydroxykarbamidu sú obmedzené. 12-mesačná štúdia na myšiach, v ktorej sa skúmal výskyt pľúcnych nádorov, nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál hydroxykarbamidu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly: citrónan vápenatý, citrónan disodný, stearát horečnatý, monohydrát laktózy
Obal kapsuly: oxid titaničitý (E 171), želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly sú zabalené v blistroch vyrobených z hliníka a PVC/PVDC zmatnené oxidom titaničitým.

Dostupné veľkosti balenia: 50 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Je potrebné dodržiavať postupy na správne zaobchádzanie s protinádorovými liekmi a ich likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0306/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2024

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024