

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYDREA 500 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Hidroksiüre 500 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz 42,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Kapsül içeriği: Beyaz, ince toz.

Kapsül: Sert jelatin kapsül, yeşil- opak ve pembe- opak iki parçadan oluşmaktadır. Size: 0

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Neoplastik Hastalıklar:

HYDREA 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:

HYDREA 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:

HYDREA'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.

HYDREA, 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.

HYDREA' 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. Hematopoietik düzelme genellikle hızlıdır. Eğer kombine HYDREA ve radyoterapi tedavisinde hematopoetik düzelme hızlı oluşmazsa, ayrıca radyoterapi de kesilebilir. Anemi şiddetli bile olsa, HYDREA tedavisini kesmeksizin düzeltilebilir.

Doz ayarlaması:

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

Radyoterapi uygulanan bölgelerdeki muköz membranların enflamasyonundan kaynaklanan ağrı ve rahatsızlık genellikle topikal anesteziik veya oral analjeziklerle kontrol edilebilir. Reaksiyon şiddetli ise HYDREA 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 HYDREA tedavisine geçici bir süre ara verilerek kontrol edilebilir.

Orak Hücreli Anemi

HYDREA'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 artırılarak 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/mm³, trombositler $\geq 95.000/mm^2$, 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 $<80.000/mm^2$, hemoglobin $<4,5$ g/dL, ya da eğer hemoglobin konsantrasyonu $<9g/dL$ ise retikülositler $<80.000/mm^3$

Eğer kan sayımları kabul edilebilir değerler ile toksik sınır arasındaysa, doz arttırılmaz. Eğer kan sayımları toksik kabul ediliyorsa, normal değerlere dönene kadar HYDREA tedavisine ara verilir. Değerler normale dönünce, toksisite gözlenen dozdan 2,5 mg/kg/gün daha düşük bir dozla tedaviye kalındığı yerden devam edilebilir. HYDREA dozu daha sonra her 12 haftada bir 2,5 mg/kg/gün artırılarak veya azaltılarak 24 hafta süreyle hematolojik toksisite yapmayan stabil bir doza ulaşılanaya 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:

HYDREA'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 (*Kullanıma hazırlama ile ilgili ayrıntılı bilgi için bkz. bölüm 6.6*). Kapsülde taşıyıcı olarak kullanılan bazı inert maddeler çözünmeyebilir ve su yüzeyinde kalabilir.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Böbrek Yetmezliği: Renal atılım bir eliminasyon yolu olduğu için, bu grup hastalarda HYDREA 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 hidroksiürenin 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: HYDREA'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

Hidroksiüreya 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 HYDREA tedavisine başlanmamalıdır. HYDREA 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; HYDREA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Miyelosupresyon, HYDREA tedavisine ara verildiği zaman hızla iyileşir.

Şiddetli anemi HYDREA tedavisine başlanmadan önce düzeltilmelidir.

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

Orak Hücreli Anemi Hastalarında

Hidroksiüre 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*) HYDREA verilmemelidir. Nötropeni genellikle hematolojik supresyonun ilk ve en sık rastlanan belirtisidir. Trombositopeni ve anemi daha seyrek görülür ve lökopeni olmadan ortaya çıkması çok nadirdir. HYDREA tedavisi kesildiği zaman miyelosupresyon genellikle çabuk iyileşir.

Eritrosit anomalileri: HYDREA tedavisinin başlangıcında sınırlı megaloblastik eritoropoiez 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. Hidroksiüre 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, hidroksiüre ve didanosin tedavisi sırasında fatal ve nonfatal pankreatit görülmüştür. Hepatotoksisite ve ölümle sonuçlanan karaciğer yetmezliği hidroksiüre ve diğer antiretroviral ajanlarla tedavi edilen HIV enfeksiyonlu hastalarda pazarlama sonrası gözlemlerde rapor edilmiştir. Fatal hepatik olaylar hidroksiüre, 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 hidroksiüre alan HIV enfeksiyonlu hastalarda bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hidroksiüre 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 hidroksiüre kullanımına son verilmeli ve alternatif sitoredüktif ajanlarla endike olduğu şekilde tedaviye başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliği

HYDREA renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Orak hücreli anemisi olan hastalar üzerinde yapılan, hidroksiürenin farmakokinetiği ile ilgili tek dozlu bir çalışmanın sonuçlarına göre böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroksiürenin 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 HYDREA'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 hidroksiürenin diğer miyelosupresif ilaçlarla veya radyoterapiyle birlikte kullanımı kemik iliği baskılanması veya diğer yan etkilerin olasılığını artırabilir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8).

Hidroksiüre serum ürik asit düzeylerini yükseltebileceğinden ürikozürik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir.

In vitro çalışmalarda, hidroksiüreye 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

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

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

Gebelik dönemi

HYDREA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği (fertilite)

Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında hidroksiürenin 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

HYDREA'nın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi incelenmemiştir. HYDREA 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

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

Hidroksiüre 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*)

Gastrointestinal hastalıklar: Stomatit, anoreksi, bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon.

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Makulopapüler döküntü, fasiyel eritem, periferik eritem, deri ülseri ve dermatomiyosit benzeri deri değışiklikleri. HYDREA 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.

Psikiyatrik hastalıklar: Halüsinasyon, dezoryantasyon,

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

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

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

Kombine HYDREA ve Radyasyon Tedavisi: Kombine HYDREA ve radyasyon tedavisi ile gözlenen yan etkiler tek başına HYDREA kullanıldığında görülen yan etkilere benzerdir; primer olarak kemik iliği baskılanması (lökopeni ve anemi) ve gastrik iritasyon görülmüştür. Yeterli süre kombine HYDREA ve radyasyon tedavisi gören hastaların hemen hemen tümünde lökopeni gelişir. Trombositopeni ($<100.000/mm^3$) nadiren ve genellikle belirgin lökopeni olduğunda gelişir. HYDREA 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 hidrokşiüre çalışmasında en sık rastlanan yan etkiler hematolojik olmuş (*bkz. bölüm 4.4*), nötropeni ve düşük retikülosit ve trombosit düzeyleri hidrokşiüre tedavisinin hemen hemen bütün hastalarda geçici olarak kesilmesini gerektirmiştir. Hematolojik iyileşme genellikle iki haftada olmuştur. Muhtemelen hidrokşiüre ile bağlantılı bulunan hematolojik olmayan olaylar saç dökülmesi, deri döküntüleri, ateş, gastrointestinal rahatsızlık, kilo alımı, kanama ve paravirüs B-19 enfeksiyonudur; bu olayların sıklığı hidrokşiüre ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer olmuştur. Orak hücreli anemi tedavisi için hidrokşiüre 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, nütropeni, trombositopeni, platelet sayısında düşüş, anemi, retikülosit sayısında düşüş

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar, dezoryantasyon

Sinir sistemi hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Kanama

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pulmoner fibroz, akciğer infiltrasyonu, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

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 hastalıklar

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 hidroksiüre alan hastalarda akut mukokütanöz toksisite kaydedilmiştir. Boğaz ağrısı, mor eritem, avuçlarda ve ayak tabanında ödem 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

Hidroksiüenin antineoplastik etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Doku kültürü, sıçanlar ve insanlarda yapılan farklı çalışmalar hidroksiüenin 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 hidroksiüenin birlikte kullanımına bağlı etki artışı üç mekanizmayla açıklanmaktadır. (1) Hidroksiüre *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, hidroksiüenin 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. Hidroksiüenin sitotoksik ve sitoredüktif etkilerinin mekanizması kesin bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik Çalışmalar

Hidroksiüenin etkililiği geniş çaplı klinik araştırmalarda değerlendirilmiştir. Çalışma orta ilâ şiddetli hastalığı (yılda ≥ 3 ağrılı 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, hidroksiüre alan hastalarda daha az ağrılı kriz gözlenmesi esasına dayandırılmıştır.

Plasebo tedavisi (N=147) ile karşılaştırıldığı zaman hidroksiüre tedavisi (N=152) bir yıldaki ağrılı kriz sayısını (ortalama 2.5 ve 4.6 episod, $p=0.001$), bir yıldaki hospitalizasyon gerektiren ağrılı kriz sayısını (ortalama 1.0 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. Ağrılı 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. Hidroksiüre gerek birinci (ortalama 2.76 ve 1.35 ay, $p=0.014$) ve gerekse ikinci (ortalama 6.58 ve 4.13 ay, $p=0.0024$) ağrılı krizler görülene kadar geçen ortalama süreyi anlamlı oranda arttırmıştır.

Hidroksiüre tedavisine bağlı herhangi bir ölüm olmamıştır ve hastaların hiç biri çalışma sırasında neoplastik hastalıklar geliştirmemiştir. Tedavi hidroksiüre 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: Hidroksiüre 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. Hidroksiürenin özellikle nötrofiller üzerindeki doza bağlı sitoredüktif etkileri azalan kriz sıklığı ile en kuvvetli olarak orantı kurulan faktör olmuştur.

Hayvan Toksisitesi: Akut toksikoloji çalışmalarında, hidroksiürenin 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:

Hidroksiüre 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 hidroksiürenin emilimi üzerindeki etkisine dair hiç bir veri yoktur.

Dağılım:

Hidroksiüre 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. Hidroksiüre 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 hidroksiüre geri kazanımı uygulanan dozun yaklaşık % 40'ıdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İnsanlarda hidroksiüre 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 hidroksiüre tedavisi görmüş olan pediyatrik 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 hidroksiürenin başlangıç dozu düşürülmelidir. Orak hücreli anemisi olan hastalar üzerinde yapılan, hidroksiürenin farmakokinetiği ile ilgili tek dozlu, non-randomize, çok merkezli çalışmada böbrek yetmezliğinin etkisi değerlendirilmiştir. Normal (kreatinin klerensi >80ml/dakika), hafif (CrCl 50-80 ml/dakika) veya ciddi (CrCl<30ml/dakika) renal yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, 200mg, 300mg ve 400mg kapsüllerin kombinasyonu ile tek oral doz 15mg/kg hidroksiüre 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 hidroksiürenin 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 güvenlilik verileri

Karsinogenez, Mutajenez ve Fertilite Yetersizliği

Hidroksiüre 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 hidroksiüre alan hastalarda sekonder lösemi

bildirilmiştir; bu sekonder lökomojenik etkinin hidroksiüre mi yoksa hastanın altta yatan hastalığına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Uzun süre hidroksiüre 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. Hidroksiüre rotent embriyo hücrelerinin tümörijenik fenotipe dönüşmesine neden olur.

Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Sıçanlarda yüksek dozlarda aspermatojenez, köpeklerde ise reversibl spermatojenik arrest kaydedilmiştir. Hidroksiüre 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

Sitrik asit anhidr
Sodyum fosfat bibazik anhidr
Magnezyum stearat
Laktoz
Jelatin
Eritrosin (E127)
İndigotin (E132)
Titanyum dioksit (E171)
Kinolin sarısı (E104)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Aşırı sıcakta tutmayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

Alu / Alu blister ambalajlarda.

Her bir karton kutu 100 kapsül içermektedir.

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. HYDREA kullanmayan kişiler ilaca maruz kalmamalıdırlar. Maruz kalma riskini azaltmak için HYDREA veya HYDREA içeren blisterleri tutarken atılabilir eldiven kullanılmalıdır. HYDREA'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. HYDREA 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 Yönetmeliđi' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1

34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

236/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ