

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HIDROKSISEČNINA AptaPharma 500 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 500 mg hidroksisečnine.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena trda kapsula vsebuje 42,20 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda želatinska kapsula velikosti "0" z neprozornim rožnatim telesom in neprozorno svetlo zeleno kapico, ki vsebuje bel do skoraj bel prašek. Dolžina kapsule je 21-22 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hidroksisečnina je indicirana za zdravljenje kronične mieloične levkemije v kronični fazi bolezni in za bolnike, ki se niso odzvali na druge oblike zdravljenja.

V kombinaciji z radioterapijo je hidroksisečnina indicirana tudi za zdravljenje primarnega ploščatoceličnega (epidermoidnega) karcinoma glave in vratu (razen ustnice) ter karcinoma materničnega vratu.

Hidroksisečnina je indicirana za zdravljenje prave policitemije ali esencialne trombocitemije pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj trombemboličnih zapletov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri vseh režimih zdravljenja mora odmerjanje hidroksisečnine temeljiti na dejanski ali idealni telesni masi bolnika, odvisno od tega, katera je manjša.

Pri sočasni uporabi hidroksisečnine in drugih zdravil, ki delujejo zavorno na kostni mozeg, bo odmerjanje teh zdravil morda treba prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

KARCINOM GLAVE IN VRATU KARCINOM MATERNIČNEGA VRATU

Sočasno zdravljenje z radioterapijo

80 mg/kg v obliki *enkratnega* peroralnega odmerka vsak *tretji* dan.

Zdravljenje s hidroksisečnino je treba uvesti najmanj sedem dni pred začetkom radioterapije in z njim nadaljevati tako med radioterapijo kot še nedoločen čas po njej, pod pogojem, da je bolnik pod ustreznim nadzorom in da nima neobičajnih ali hudih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

Kontinuirano zdravljenje

20 do 30 mg/kg *na dan* v obliki *enkratnega* peroralnega odmerka.

Ustrezno obdobje za presojo učinkovitosti hidroksisečnine je šest tednov. Če je klinični odziv sprejemljiv, je treba zdravljenje nadaljevati nedoločen čas. Zdravljenje je treba prekiniti, če se število levkocitov zmanjša pod $2,5 \times 10^9/l$ ali število trombocitov pod $100 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.4). V tem primeru je treba po 3 dneh krvno sliko znova ovrednotiti in ko se število krvnih celic zviša na sprejemljivo vrednost, zdravljenje ponovno uvesti. Povrnitev hematopoeze je običajno hitra. Če se pri kombiniranem zdravljenju s hidroksisečnino in radioterapijo hematopoeza ne obnovi hitro, bo morda treba prekiniti tudi radioterapijo. Anemijo, tudi hudo, se lahko nadzira brez prekinitve zdravljenja s hidroksisečnino.

ESENCIALNA TROMBOCITEMIJA

Priporočen začetni odmerek je 15 mg/kg na dan. Odmerek je nato treba prilagoditi tako, da se ohranja ugodna krvna slika.

Zdravljenje s hidroksisečnino je treba nadaljevati, dokler je mogoče ustrezno nadzirati število trombocitov in/ali levkocitov in dokler se ne pojavijo znaki odpornosti proti zdravilu ali neprenašanja zdravila.

PRAVA POLICITEMIJA

Priporočen začetni odmerek je 15 do 20 mg/kg na dan. Odmerek je treba prilagoditi, dokler se ne doseže ugodna krvna slika. Pri večini bolnikov je to mogoče doseči s povprečnim dnevnim odmerkom hidroksisečnine od 500 do 1000 mg.

Zdravljenje s hidroksisečnino je treba nadaljevati, razen če se števila trombocitov in/ali levkocitov ne more ustrezno nadzirati, ali če se pojavijo znaki odpornosti proti zdravilu ali znaki neprenašanja zdravila.

Priporoča se preiskava celotne krvne slike vsakih 6 do 8 tednov.

Bolniki z okvaro jeter

Ni podatkov, ki bi kazali na potrebo po posebnih smernicah za prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter. Priporoča se skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba hidroksisečnino uporabljati previdno. Ker se hidroksisečnina izloča preko ledvic, je pri tej skupini bolnikov treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Priporočamo skrbno nadziranje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Starejši bolniki so za učinkovanje hidroksisečnine lahko občutljivejši in bo odmerek morda treba zmanjšati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost hidroksisečnine pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Če bolnik kapsul ne more pogoltniti ali če to želi, lahko vsebino kapsule strese v kozarec vode in zdravilo nato nemudoma zaužije. Kapsula kot vehikel vsebuje tudi nekaj inertne snovi, ki se morda ne bo raztopila in lahko lebdi na površini.

Za previdnostne ukrepe pri ravnanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z zavoro kostnega mozga, npr. z levkopenijo ($< 2,5 \times 10^9$ levkocitov/l), s trombocitopenijo ($< 100 \times 10^9$ trombocitov/l) ali s hudo anemijo.
- Nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenja s hidroksisečnino se ne sme uvesti, če je delovanje kostnega mozga zavrto, npr. levkopenija ($< 2,5 \times 10^9$ levkocitov/l), trombocitopenija ($< 100 \times 10^9$ trombocitov/l) ali huda anemija.

Hidroksisečnina lahko zavre delovanje kostnega mozga. Levkopenija je običajno prvi in najpogostejši znak. Trombocitopenija in anemija sta manj pogosti in se redko pojavita brez predhodne levkopenije. Zavora kostnega mozga je pogostejša pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z radioterapijo ali drugimi citotoksičnimi kemoterapevtiki. Pri teh bolnikih je treba hidroksisečnino uporabljati previdno (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Po prekinitvi zdravljenja s hidroksisečnino se delovanje kostnega mozga hitro obnovi.

Pred začetkom zdravljenja s hidroksisečnino je treba popraviti hudo anemijo.

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi boleznimi, ki so bili zdravljeni s hidroksisečnino, so poročali o primerih hemolitične anemije. Bolniki, pri katerih se razvije huda anemija, morajo opraviti laboratorijske preiskave za ocenitev hemolize. Če je diagnosticirana hemolitična anemija, je treba prekiniti jemanje hidroksisečnine.

Nepravilnosti eritrocitov: na začetku zdravljenja s hidroksisečnino se pogosto pojavi megaloblastna eritropoeza, ki spontano izzveni. Kljub temu, da ni povezana s pomanjkanjem vitamina B₁₂ ali folne kisline, morfološke spremembe spominjajo na perniciozno anemijo. Makrocitoza lahko zakrije slučajno sočasno pomanjkanje folne kisline, zato je priporočljivo redno nadziranje vrednosti folne kisline v serumu.

Hidroksisečnina lahko tudi zmanjša očistek železa iz plazme in zmanjša vgrajevanje železa v eritrocite, vendar pa domnevno ne vpliva na življenjsko dobo eritrocitov.

Po začetku zdravljenja s hidroksisečnino se pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z radioterapijo, lahko poslabša poobsevalni eritem.

Hude gastrointestinalne simptome, ki so posledica kombiniranega zdravljenja, kot so navzea, bruhanje in anoreksija, se običajno lahko nadzira z začasno prekinitvijo zdravljenja s hidroksisečnino.

Bolečino ali nelagodje zaradi vnetja sluznice na mestu obsevanja (mukozitis) je običajno mogoče obvladati z uporabo lokalnih anestetikov in peroralnih analgetikov. V primeru hude reakcije se lahko zdravljenje s hidroksisečnino začasno prekine. Če je reakcija izjemno huda, se lahko obsevanje prav tako začasno odloži.

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi boleznimi se je med zdravljenjem s hidroksisečnino pojavila toksičnost za kožne žile, vključno z razjedami in gangreno zaradi vaskulitisa. O tovrstni toksičnosti so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so se predhodno ali sočasno zdravili z interferonom. Ker so pri bolnikih z mieloproliferativnimi boleznimi poročali o možnosti slabega izida razjed zaradi kožnega

vaskulitisa, je treba v primeru njihovega pojava zdravljenje s hidroksisečnino prekiniti in po potrebi uvesti zdravljenje z alternativnim citostatikom.

Hidroksisečnina je genotoksična in domnevno kancerogena pri vseh živalskih vrstah, kar kaže na kancerogeno tveganje pri človeku. Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s hidroksisečnino zaradi mieloproliferativnih bolezni, kot sta prava policitemija in trombocitemija, so poročali o sekundarni levkemiji. Ni znano, če je ta levkemogeni učinek posledica zdravljenja s hidroksisečnino ali povezan z osnovno boleznijo.

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s hidroksisečnino, so poročali o kožnem raku. Bolnikom je treba svetovati, naj kožo zaščitijo pred izpostavljenostjo soncu. Poleg tega si morajo bolniki med zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja s hidroksisečnino samopregledovati kožo, med rutinskimi kontrolnimi pregledi pa jih je treba pregledati glede sekundarnih malignomov. Če je diagnosticiran kožni rak ali displazija epitelija, je treba razmisliti o drugih vrstah zdravljenja. V takšnih primerih je treba dermatološko spremljanje nadaljevati tudi po prekinitvi zdravljenja s hidroksisečnino.

V primeru cepljenja z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem s hidroksisečnino se lahko okrepi razmnoževanje vakcinalnega virusa in/ali okrepijo neželeni učinki cepiva, ker hidroksisečnina zavira normalne obrambne mehanizme. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hidroksisečnino, lahko cepljenje z živimi cepivi povzroči hudo okužbo. Protitelesni odziv bolnika na cepivo je lahko manjši. Uporabi živih cepiv se je treba izogniti in po potrebi pridobiti mnenje ustreznega specialista (glejte poglavje 4.5).

Bolezni dihal:

Pri bolnikih, zdravljenih zaradi mieloproliferativne novotvorbe, so poročali o intersticijski pljučni bolezni, vključno s pljučno fibrozo, infiltracijo pljuč, pnevmonitisom in alveolitisom/alergijskim alveolitisom, ki je lahko povezana s smrtnim izidom. Bolnike, pri katerih se pojavi pireksija, kašelj, dispneja ali drugi respiratorni simptomi, je treba skrbno spremljati, preiskati in zdraviti. Kaže, da sta takojšnja prekinitev zdravljenja s hidroksisečnino in uvedba zdravljenja s kortikosteroidi povezana z odpravo pljučnih dogodkov (glejte poglavje 4.8).

Interferenca z merilniki za neprekinjeno merjenje glukoze (CGM)

Hidroksisečnina lahko pri nekaterih merilnikih za neprekinjeno merjenje glukoze (CGM - Continuous Glucose Monitoring System) povzroči lažno visoke rezultate glukoze, kar lahko privede do hipoglikemije, če je od teh rezultatov odvisno odmerjanje insulina.

Kadar se CGM uporabljajo sočasno z zdravljenjem s hidroksisečnino, se je treba z zdravnikom, ki je predpisal uporabo CGM, posvetovati o možnih drugih metodah za spremljanje ravni glukoze.

Okvara ledvic in jeter:

Med zdravljenjem je treba redno spremljati krvno sliko ter delovanje jeter in ledvic. Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z okvaro jeter in/ali ledvic so omejene, zato je priporočljiva previdnost, zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pomanjkanje limbalnih matičnih celic

Med zdravljenjem s hidroksikarbamidom so poročali o primerih pomanjkanja limbalnih matičnih celic. V nekaterih primerih se je pomanjkanje limbalnih matičnih celic izboljšalo po prekinitvi zdravljenja. Bolnike, pri katerih se pojavijo ustrezni znaki in simptomi (zmanjšanje/poslabšanje vida, fotofobija, rdečina in bolečina), je treba napotiti k oftalmologu. Če ta potrdi pomanjkanje limbalnih matičnih celic, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Bolnike je treba opozoriti, da morajo med zdravljenjem s hidroksisečnino uživati zadostne količine tekočine. Prav tako jih je treba opozoriti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če pozabijo vzeti odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasnem zdravljenju s hidroksisečnino in z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali radioterapijo je verjetnost poškodbe kostnega mozga ali pojava drugih neželenih učinkov večja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri sočasnem zdravljenju s hidroksisečnino in z drugimi mielosupresivnimi zdravili ali obsevanjem je verjetnost zavore kostnega mozga ali pojava drugih neželenih učinkov večja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Skoraj vsi bolniki, zdravljeni s hidroksisečnino v kombinaciji z obsevanjem, so razvili levkopenijo. Trombocitopenija je bila redka ($<100 \times 10^9$ trombocitov/l), običajno ob prisotnosti hude levkopenije. Hidroksisečnina lahko okrepi nekatere neželene učinke, ki jih opazimo pri radioterapiji, kot so prebavne motnje in mukozitis.

Hidroksisečnina lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, zato bo morda treba prilagoditi odmerek urikozuricnega zdravila.

Pri *in vitro* študijah so na celicah, ki so jih izpostavili hidroksisečnini, opazili pomembno povečanje citotoksičnega delovanja citarabina. Ni znano, če bi ta interakcija v kliničnih pogojih povzročila sinergistično toksičnost ali če je treba prilagoditi odmerjanje citarabina.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, se je pri zdravljenju s hidroksisečnino in z didanozinom, s stavudinom ali brez njega, pojavil pankreatitis, ki se je včasih končal smrtno. Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili s hidroksisečnino in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, poročali o pojavu hepatotoksičnosti in odpovedi jeter, ki se je včasih končala smrtno. O smrtnih primerih zaradi jetrnih dogodkov so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo hidroksisečnine, didanozina in stavudina. Tej kombinaciji se je treba izogibati. Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so hidroksisečnino prejemali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili, vključno z didanozinom, s stavudinom ali brez njega, so poročali o pojavu periferne nevropatije, ki je bila v nekaterih primerih huda (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi živih cepiv obstaja tveganje za razvoj sistemske bolezni, ki je posledica cepljenja in se lahko konča s smrtnim izidom. Pri bolnikih z imunosupresijo uporaba živih cepiv ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Študije so pokazale, da hidroksisečnina v postopku analize reagira z encimi (ureaza, urikaza in laktat dehidrogenaza), ki se uporabljajo pri določanju sečnine, sečne kisline in mlečne kisline, zato lahko pri bolnikih, ki se zdravijo s hidroksisečnino, dobimo lažno zvišane rezultate.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba hidroksisečnine med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Na številnih živalskih modelih je bilo dokazano, da je hidroksisečnina močno teratogena.

Hidroksisečnina prehaja placentno pregrado in lahko povzroči poškodbe ploda pri nosečnicah.

Če se hidroksisečnina uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem s hidroksisečnino zanosi, jo je treba oceniti morebitno tveganje za plod.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo in učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem s hidroksisečnino (glejte Plodnost).

Dojenje

JAZMP-IA/012-5. 6. 2026

Hidroksisečnina se izloča v materino mleko. Ker lahko pri dojenem otroku hidroksisečnina povzroči hude neželene učinke, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s hidroksisečnino, pri čemer je treba upoštevati prednosti zdravljenja za mater oziroma dojenja za otroka.

Plodnost

Pri moških so poročali o pojavu azoospermije ali oligospermije (oligozoospermije), ki sta bili včasih reverzibilni. Moške bolnike je treba pred začetkom zdravljenja seznaniti z možnostjo odvzema in hrambe sperme.

Moškim, ki se zdravijo, se priporoča uporaba zanesljivih kontracepcijskih metod med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zdravljenju.

Hidroksisečnina je lahko mutagena, zato je treba to možnost upoštevati pri predpisovanju hidroksisečnine moškim ali ženskam, ki načrtujejo potomstvo.

Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati glede uporabe učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu hidroksisečnine na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Hidroksisečnina lahko povzroči zaspanost in druge nevrološke učinke (glejte poglavje 4.8), ki lahko zmanjšajo zbranost.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so neželeni učinki razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Redki	Gangrena ⁺⁺
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	Kožni rak
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Poškodba kostnega mozga, zmanjšanje števila limfocitov CD4, levkopenija, trombocitopenija, anemija
	Neznana pogostnost	Hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	Anoreksija
	Redki	Sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	Pogosti	Halucinacije, dezorientiranost
Bolezni živčevja	Pogosti	Konvulzije, omotica, periferna nevropatija ¹ , zaspanost, glavobol
Očesne bolezni	Neznana pogostnost	Pomanjkanje limbalnih matičnih celic
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Pljučna fibroza, pljučni infiltrati, dispneja
	Neznana pogostnost	Intersticijska pljučna bolezen, pnevmonitis, alveolitis, alergijski alveolitis, kašelj
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Pankreatitis ¹ , navzeja,

		bruhanje, driska, stomatitis, zaprtje, mukozitis, občutek nelagodja v želodcu, dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Hepatotoksičnost ¹ , zvišanje vrednosti jetrnih encimov, hepatitis, holestaza
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Kožni vaskulitis, dermatomiozitis, alopecija, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, luščenje kože, atrofija kože, kožne razjede, eritem, hiperpigmentacija kože, okvare nohtov
	Neznana pogostnost	Pigmentacija nohtov, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana pogostnost	Sistemiški eritematozni lupus
Bolezni ledvic in sečil	Zelo pogosti	Disurija, zvišanje vrednosti kreatinina, sečnine in sečne kisline v krvi
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo pogosti	Azoospermija, oligospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Zvišana telesna temperatura, astenija, mrzlica, splošno slabo počutje
	Neznana pogostnost	Z zdravilom povzročena zvišana telesna temperatura

¹Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so hidroksisečnino prejemali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili, še posebej z didanozinom in stavudinom, so poročali o pankreatitisu z ali brez smrtnega izida in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, vključenih v študijo ACTG 5025, ki so prejemali hidroksisečnino v kombinaciji z didanozinom, s stavudinom in z indinavirjem, se je število celic CD4 v povprečju zmanjšalo za 100/mm³.

Pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z radioterapijo, se lahko po jemanju hidroksisečnine poslabša poobsevalni eritem.

Preobčutljivostne reakcije (z zdravilom povzročena zvišana telesna temperatura)

V posameznih primerih so poročali o zvišani telesni temperaturi (> 39° C), ki je zahtevala sprejem na zdravljenje v bolnišnico, spremljale pa so jo izražene težave s prebavili, pljuči, mišično-skeletnim sistemom, jetri in žolčnimi izvodili, kožo in sečno-žilnim sistemom. Tipično je do zvišanja temperature prišlo v 6 tednih po uvedbi zdravljenja, po ukinitvi zdravljenja s hidroksisečnino pa se je stanje nemudoma izboljšalo. Pri ponovni uvedbi zdravljenja se je zvišanje telesne temperature ponovilo v 24 urah.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogočana namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so prejeli hidroksisečnino v odmerku, ki je bil nekajkrat večji od priporočenega, so poročali o akutni toksičnosti za kožo in sluznice. Opisujejo občutljivost, škrlatni eritem, edem dlani in podplatov, ki mu je sledilo luščenje kože na rokah in nogah, močno generalizirano hiperpigmentacijo kože in stomatitis.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje izpiranje želodca in simptomatsko zdravljenje, ki mu po potrebi sledijo ustrezni ukrepi za podporo kardiopulmonalnega sistema ter nadzor delovanja kostnega mozga.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe
Oznaka ATC: L01XX05

Mehanizem delovanja

Novotvorbe

Natančen mehanizem delovanja hidroksisečnine proti novotvorbam ni znan. Različne študije na tkivnih kulturah in podganah ter pri ljudeh podpirajo hipotezo, da hidroksisečnina z zaviranjem ribonukleotidne reduktaze povzroči takojšno zavoro sinteze DNA, ne vpliva pa na sintezo ribonukleinske kisline ali proteinov.

Povečanje učinka radioterapije

Domnevno obstajajo trije mehanizmi, s katerimi hidroksisečnina poveča učinek radioterapije pri ploščatoceličnem (epidermoidnem) karcinomu glave in vratu. *In vitro* študije na celicah kitajskega hrčka kažejo, da hidroksisečnina povzroča propad celic v fazi S, ki so sicer radiorezistentne, ostale celice pa zadržuje v fazi G1 ali fazi pred sintezo DNA, v kateri so celice najdovzетnejše za učinke radioterapije. Tretji mehanizem delovanja izhaja iz *in vitro* študij na HeLa celicah: hidroksisečnina z zavoro sinteze DNA ovira normalni obnovitveni proces celic, ki jih je obsevanje poškodovalo, ne pa ubilo. S tem skrajšuje njihov čas preživetja. Na sintezo RNA in sintezo beljakovin hidroksisečnina ne vpliva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Hidroksisečnina se po peroralnem zaužitju hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Najvišja plazemska raven je dosežena v 1 do 4 urah po peroralnem odmerku. Pri povečevanju odmerkov so opažene nesorazmerno povečane povprečne najvišje plazemske koncentracije ter površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC). Podatkov o vplivu hrane na absorpcijo hidroksisečnine ni.

Porazdelitev

Hidroksisečnina se porazdeli hitro in obsežno po telesu z navideznim volumnom porazdelitve, ki je približno enak skupni količini vode v telesu.

Razmerja med plazmo in ascitesno tekočino so v obsegu od 2:1 do 7,5:1. Hidroksisečnina se koncentrira v levkocitih in eritrocitih. Hidroksisečnina prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Do 50 % peroralnega odmerka se v telesu presnovi po presnovnih poteh, ki niso popolnoma razjasnjene. Ena pot je verjetno nasitljiva presnova v jetrih. Druga manj pomembna pot je lahko razgradnja v acetohidroksamsko kislino s pomočjo ureaze, ki se nahaja v intestinalnih bakterijah.

Izločanje

Izločanje hidroksisečnine pri ljudeh je verjetno linearen ledvični proces prvega reda. Pri bolnikih s karcinomom se je preko ledvic izločilo od 30-55 % prejetega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se hidroksisečnina izloča skozi ledvica, je pri tej skupini bolnikov treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Pri odraslih bolnikih s srpastocelično anemijo so izvedli odprto, nerandomizirano, multicentrično študijo z enim odmerkom, da bi ovrednotili vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko hidroksisečnine. V študiji so bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek (CrCl) > 80 ml/min) ali blago (CrCl 50-80 ml/min) ali hudo (CrCl < 30 ml/min) okvaro ledvic prejeli hidroksisečnino v obliki enkratnega peroralnega odmerka 15 mg/kg, ki so ga dosegli s kombinacijo 200 mg, 300 mg ali 400 mg kapsul.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo (KLO) so prejeli dva odmerka po 15 mg/kg v razmaku 7 dni, prvi odmerek po 4-urni hemodializi, drugega pa pred hemodializo. V tej študiji je bila povprečna izpostavljenost (AUC) pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 60 ml/min (ali s KLO) približno za 64 % višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Rezultati kažejo, da je pri bolnikih z okvaro ledvic začetni odmerek hidroksisečnine treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah akutne toksičnosti je bila LD₅₀ peroralno dane hidroksisečnine za miši okoli 5 g/kg, za podgane pa 5,65 g/kg.

Najpogostejše patološke spremembe pri študijah subakutne in kronične toksičnosti pri podganah so bile od odmerka odvisna blaga do zmerna hipoplazija kostnega mozga, pljučna kongestija in lisavost pljuč. Pri največjem odmerku (1,26 g/kg/dan 37 dni in nato 2,52 g/kg/dan 40 dni) so zasledili atrofijo testisov in odsotnost spermatogeneze.

Pri psih se je blaga do huda depresija kostnega mozga pojavila pri peroralnih odmerkih, višjih od 50 mg/kg/dan. Pri večjih odmerkih (140 do 420 mg ali 140 do 1260 mg/kg/teden, vsak teden 3 ali 7 dni, 12 tednov) so opisali zastoj rasti, rahlo zvišanje vrednosti krvnega sladkorja in hemosiderozo jeter ali vranice ter reverzibilno od odmerka odvisno atrofijo testisov.

Pri opicah so opisali zavoro kostnega mozga, atrofijo limfatičnega tkiva vranice in degenerativne spremembe epitelijskega tankega in debelega črevesa. Pri velikih, pogosto smrtnih odmerkih (400 do 800 mg/kg/dan, 7 do 15 dni), so opisali krvavitve in kongestijo pljuč, možganov in sečil.

Pri nekaterih vrstah laboratorijskih živali so pri odmerkih, ki so bili večji od odmerkov pri klinični uporabi, poročali o spremembi frekvence srčnega utripa in krvnega tlaka, ortostatski hipotenziji, spremembah elektrokardiograma ter blagi hemolizi in/ali methemoglobinemiji.

Karcinogenost, mutagenost in vpliv na plodnost

Hidroksisečnina je genotoksična in je domnevno kancerogena pri vseh vrstah živali, kar kaže na tveganje karcinogenosti pri človeku.

Dolgotrajne študije, ki bi ovrednotile karcinogeni potencial, niso bile izvedene.

Zdravila, ki vplivajo na sintezo DNA, kot je hidroksisečnina, so potencialno mutagena, kar je treba upoštevati pri predpisovanju hidroksisečnine moškim ali ženskam, ki načrtujejo potomstvo.

Pri velikih odmerkih hidroksisečnine se je pri podganah pojavila aspermatogeneza, pri psih pa reverzibilni zastoj spermatogeneze.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat

citronska kislina

JAZMP-IA/012-5. 6. 2026

natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
barvilo eritrozín (E127)
barvilo indigotin (E132)
barvilo kinolinsko rumeno (E104)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba ni smiselno potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/Aclar aluminijev ali Alu/Alu pretisni omot v škatli, ki vsebuje 30, 50 ali 100 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

S citostatiki je treba vedno ravnati previdno. Upoštevati je treba smernice za pravilno ravnanje s citostatiki. To vključuje vse oblike rokovanja z zdravilom v kliničnih okoljih, lekarnah, skladiščih in med zdravljenjem na domu, vključno z odpiranjem in pregledom zdravila, prenosom zdravila znotraj ustanove ter pripravo in dajanjem odmerka. Nosečnice ne smejo rokovati s tem zdravilom. Zdravilo Hidroksisečnina AptaPharma je treba shranjevati nedosegljivo otrokom in živalim. Osebe, ki hidroksisečnine ne jemljejo, s tem zdravilom ne smejo priti v stik.

Vedno je treba sprejeti vse previdnostne ukrepe za preprečevanje izpostavljenosti zdravilu, npr. z nošenjem rokavic in umivanjem rok z milom in vodo pred in po vsakem rokovanju s takimi zdravili. Vsebine kapsul se ne sme vdihniti ali dovoliti, da pride v stik s kožo ali sluznicami.

Raztresen prašek je treba nemudoma obrisati z vlažnim robčkom za enkratno uporabo in ga skupaj s prazno kapsulo zavreči v zaprt vsebnik.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ulica 6,
1000 Ljubljana,
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

JAZMP-IA/012-5. 6. 2026

H/26/03300/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7. 4. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 6. 2026