

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYDROXYUREA medac, 500 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 500 mg hydroksymocznika (*Hydroxycarbamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Lek zawiera 25 mg laktozy jednowodnej na kapsułkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Białe kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji. Leczenie samoistnej nadpłytkowości lub czerwienicy prawdziwej z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w dziedzinie onkologii lub hematologii. Dawkowanie odnosi się do rzeczywistej lub należnej masy ciała pacjenta, wybierając tę, która jest mniejsza.

W leczeniu CML hydroksymocznik jest zwykle podawany w dawce początkowej 40 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę w zależności od liczby białych krwinek. Dawkę zmniejsza się o 50 % (20 mg/kg mc.), gdy liczba krwinek białych spadnie do wartości mniejszej niż $20 \times 10^9/l$. Dawkę dobiera się indywidualnie, tak aby liczba białych krwinek utrzymywała się w zakresie $5 - 10 \times 10^9/l$. Dawkę hydroksymocznika należy zmniejszyć, jeśli liczba białych krwinek jest mniejsza niż $5 \times 10^9/l$ i zwiększyć, jeśli liczba białych krwinek jest większa niż $10 \times 10^9/l$.

Jeśli liczba krwinek białych jest mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż $100 \times 10^9/l$, leczenie należy przerwać, aż do uzyskania wzrostu tych wartości do wartości bliskich prawidłowym.

Wystarczający czas do uzyskania przeciwnowotworowego działania produktu wynosi 6 tygodni. Leczenie należy przerwać na czas nieokreślony, jeśli obserwuje się znamieny rozwój choroby. Jeśli pacjent reaguje istotnie pozytywnie na leczenie, leczenie może być kontynuowane przez czas nieokreślony.

Leczenie samoistnej nadpłytkowości rozpoczyna się zwykle od dawki 15 mg/kg mc. na dobę i modyfikuje tak, aby utrzymać liczbę płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, a liczbę białych krwinek powyżej $4 \times 10^9/l$.

Leczenie czerwienicy prawdziwej rozpoczyna się od dawki 15 – 20 mg/kg mc. na dobę. Dawkę hydroksymocznika należy dostosować indywidualnie, tak aby wartości hematokrytu utrzymywały się poniżej 45 %, a liczba płytek krwi była mniejsza niż $400 \times 10^9/l$. U większości pacjentów można to osiągnąć, podając stale hydroksymocznik w przeciętnej dawce 500 do 1 000 mg na dobę. Jeśli wartości hematokrytu i liczba płytek krwi mogą być zadowalająco kontrolowane, leczenie można kontynuować przez czas nieokreślony.

Dzieci i młodzież

Ponieważ choroby te rzadko występują u dzieci, dawkowanie dla tej grupy wiekowej nie zostało ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku podeszłym mogą być bardziej wrażliwi na działanie hydroksymocznika i mogą wymagać mniejszych dawek.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Brak danych. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4.).

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, nie dopuszczając do ich rozpadnięcia w ustach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukocytopenia ($< 2,5 \times 10^9$ krwinek białych/l), małopłytkowość ($< 100 \times 10^9$ płytek krwi/l) lub ciężka niedokrwistość.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie hydroksymocznikiem może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego z leukopenią, jako pierwszym i najczęściej występującym objawem. Trombocytopenia i niedokrwistość występują nie tak często i rzadko bez wcześniejszej leukopenii. Badanie stężenia hemoglobiny, całkowitej liczby białych krwinek oraz liczby płytek krwi należy przeprowadzać regularnie, również po ustaleniu indywidualnej, optymalnej dawki. Częstość badań kontrolnych należy określać indywidualnie, ale zazwyczaj raz na tydzień. Jeśli liczba krwinek białych jest mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż $100 \times 10^9/l$, leczenie należy przerwać, aż do wzrostu tych wartości do wartości bliskich prawidłowym (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia niedokrwistości przed lub w trakcie leczenia, należy podać, jeśli to konieczne, czerwone krwinki.

Samoistnie ustępująca erytropoeza megaloblastyczna jest często obserwowana na początku leczenia hydroksymocznikiem. Zmiany morfologiczne przypominają zmiany w niedokrwistości złośliwej, ale nie są zależne od niedoboru witaminy B₁₂ ani kwasu foliowego. Zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych hydroksykarbamidem z powodu chorób mieloproliferacyjnych. U pacjentów, u których wystąpi ciężka niedokrwistość, należy wykonać badania laboratoryjne wykrywające hemolizę. Jeśli zostanie ustalone rozpoznanie niedokrwistości hemolitycznej, hydroksykarbamid należy odstawić.

W czasie terapii produktem HYDROXYUREA medac należy często kontrolować liczbę komórek krwi, jak również parametry określające czynność wątroby i nerek.

Doświadczenia w stosowaniu hydroksymocznika u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby są ograniczone, dlatego należy zachować szczególną ostrożność u tych pacjentów, szczególnie na początku leczenia.

Może zwiększyć się stężenie kwasu moczowego w surowicy, co może wymagać odpowiedniego zmodyfikowania dawki leku.

Pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjmowania dużej ilości płynów w trakcie leczenia. U pacjentów przyjmujących długotrwale hydroksymocznik w chorobach rozrostowych szpiku, takich jak: samoistna nadpłytkowość i czerwienica prawdziwa, może się rozwinąć wtórna białaczka. Związek z leczeniem lub chorobą podstawową jest aktualnie nieznany.

U pacjentów długotrwale przyjmujących hydroksymocznik notowano występowanie raka skóry. Należy doradzać pacjentom, aby chronili skórę przed działaniem promieni słonecznych. Ponadto podczas i po zakończeniu leczenia hydroksymocznikiem pacjenci powinni samodzielnie kontrolować skórę, a podczas rutynowych wizyt kontrolnych należy ich poddawać badaniom przesiewowym w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych.

Hydroksymocznik może prowadzić do powstawania bolesnych owrzodzeń nóg, zwykle trudnych do leczenia i wymagających przerwania leczenia. Odstawienie hydroksymocznika zwykle prowadzi do powolnego wygojenia wrzodów w ciągu kilku tygodni.

U pacjentów z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi w trakcie leczenia hydroksymocznikiem wystąpiła toksyczność związana z zapaleniem naczyń skóry, w tym owrzodzenia i zgorzel w wyniku zapalenia naczyń. Ryzyko toksyczności w wyniku zapalenia naczyń jest zwiększone u pacjentów otrzymujących obecnie lub w przeszłości leczenie interferonem. Z uwagi na potencjalnie ciężkie objawy kliniczne owrzodzeń spowodowanych zapaleniem naczyń skóry zgłaszane u pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną, hydroksymocznik należy odstawić w przypadku wystąpienia owrzodzeń wywołanych zapaleniem naczyń skóry i należy rozpocząć leczenie innymi cytoredukcyjnymi produktami leczniczymi.

U pacjentów leczonych na mieloproliferacyjne nowotwory złośliwe notowano przypadki chorób śródmiąższowych płuc, w tym włóknienia płuc, nacieku płuc, zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych i alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, mogące prowadzić do zgonu. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy go ściśle obserwować, badać i odpowiednio leczyć. Niezwłoczne odstawienie hydroksymocznika i zastosowanie kortykosteroidów wydaje się sprzyjać ustąpieniu objawów ze strony płuc (patrz punkt 4.8).

Podanie skojarzone hydroksymocznika i inhibitorów odwrotnej transkryptazy nukleotydowej (NRTI) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych NRTI (patrz punkt 4.5).

Hydroksymocznik może wykazywać działanie genotoksyczne, dlatego należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i 3 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości przechowania spermy pobranej przed rozpoczęciem leczenia.

Produktu HYDROXYUREA medac nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania hydroksymocznika (patrz punkt 4.6).

Szczepienia

Jednoczesne stosowanie produktu HYDROXYUREA medac ze szczepionkami zawierającymi żywe wirusy może nasilać replikację wirusa ze szczepionki i (lub) niektóre z jego działań niepożądanych, ponieważ hydroksymocznik może osłabiać prawidłowe mechanizmy obronne organizmu. Podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje pacjentom przyjmującym produkt HYDROXYUREA medac może spowodować ciężką infekcję. Reakcja przeciwciał pacjenta na szczepionkę może być osłabiona. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy od zakończenia leczenia oraz do czasu uzyskania indywidualnej porady specjalisty (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hydroksymocznik należy podawać z ostrożnością pacjentom leczonym aktualnie lub uprzednio lekami przeciwnowotworowymi lub napromienianiem. W takich przypadkach pacjenci są bardziej narażeni na wystąpienie zahamowania czynności szpiku kostnego, podrażnienia błony śluzowej żołądka i zapalenia błony śluzowej (o większym nasileniu, z większą częstością występowania). Dodatkowo nasilenie objawów rumienia może wystąpić u pacjentów napromienianych w trakcie leczenia hydroksymocznikiem lub przed rozpoczęciem leczenia.

Badania *in-vitro* wykazały zdolność hydroksymocznika do nasilania działania cytotoksycznego zarówno ara-C (arabinozydu cytozyny) jak i fluoropirymidyn.

Hydroksymocznik może zwiększać antyretrowirusową aktywność inhibitorów odwrotnej transkryptazy nukleotydowej, takich jak didanozyna i stawudyna. Hydroksymocznik hamuje syntezę HIV DNA i replikację HIV poprzez zmniejszanie liczby deoksynukleotydów wewnątrzkomórkowych. Hydroksymocznik może również wzmacniać potencjalne działania niepożądane inhibitorów odwrotnej transkryptazy nukleotydowej, takie jak hepatotoksyczność, zapalenie trzustki i neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.8).

W opublikowanym badaniu zaobserwowano zwiększenie stężenia mocznika, kwasu moczowego (5-9%) oraz kwasu mlekowego (6-11%) mierzonych w badaniach laboratoryjnych za pomocą testu enzymatycznego w warunkach *in vitro* w obecności hydroksymocznika (0,1-1 mM), co sugeruje wpływ na wyniki analiz laboratoryjnych. Kliniczne znaczenie wyników tego badania nie jest znane.

Szczepienia

W przypadku jednoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej lub prowadzącej do zgonu infekcji. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hydroksymocznik jest potencjalnym czynnikiem mutagennym. Badania na zwierzętach pokazują wzrost liczby wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Produktu HYDROXYUREA medac nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania hydroksymocznika. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia hydroksymocznikiem.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy zaproponować jej skorzystanie z możliwości badań genetycznych.

Hydroksymocznik przenika barierę łożyskową.

Karmienie piersią

Hydroksymocznik przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia produktem HYDROXYUREA medac należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Hydroksymocznik może wykazywać działanie genotoksyczne. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę po zakończeniu leczenia, należy ją skierować na badania genetyczne.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i 3 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości przechowania spermy pobranej przed rozpoczęciem leczenia. Leczenie może mieć wpływ na płodność u mężczyzn. Bardzo często obserwowano odwracalną oligospermie i azospermie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność reagowania może być upośledzona w czasie leczenia produktem HYDROXYUREA medac. Należy brać to pod uwagę, gdy wymagana jest wzmożona koncentracja, np. do kierowania samochodem.

4.8 Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem niepożądanym ograniczającym dawkowanie. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, ale rzadko wymagają zmniejszenia dawki i przerwania leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych została opisana według następującego schematu: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| | |
|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <p>Często zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, megaloblastoza</p> <p>Niezbyt często małopłytkowość, niedokrwistość</p> <p>Częstość nieznana Niedokrwistość hemolityczna</p> |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <p>Rzadko reakcja nadwrażliwości</p> |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <p>Niezbyt często brak łaknienia</p> <p>Rzadko zespół rozpadu guza</p> <p>Częstość nieznana hiperkaliemia</p> |
| Zaburzenia psychiczne | <p>Rzadko omamy</p> |
| Zaburzenia układu nerwowego | <p>Niezbyt często neuropatia obwodowa¹</p> <p>Rzadko ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia orientacji, drgawki</p> |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <p>Rzadko ostre reakcje płucne w postaci rozlanych nacieków płucnych, gorączka i duszność, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych</p> <p>Bardzo rzadko zwłóknienie płuc</p> |

| | |
|--|---|
| | Częstość nieznana choroby śródmiąższowe płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często biegunka, zaparcie Niezbyt często zapalenie trzustki ¹ , nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Niezbyt często hepatotoksyczność ¹ , zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często owrzodzenia skóry (w szczególności owrzodzenia nóg) Niezbyt często wysypka grudkowo-plamkowa, rumień twarzy, rumień dystalnych części kończyn, rogowacenie skóry promieniste, rak skóry (rak płaskokomórkowy, rak podstawnokomórkowy) Rzadko wypadanie włosów Bardzo rzadko zmiany grzybicopochodne, toczeń rumieniowaty układowy i skórny, nadmierna pigmentacja lub zanik skóry i paznokci, świąd, grudki fioletowe, złuszczenie skóry, zapalenie naczyń skóry, zgorzel |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niezbyt często przejściowe zaburzenie czynności kanalików nerkowych z towarzyszącym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy Rzadko bolesne oddawanie moczu Bardzo rzadko zaburzenie czynności nerek |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Bardzo często azoospermia, oligospermia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Niezbyt często nudności, wymioty, brak łaknienia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, gorączka polekowa, dreszcze, złe samopoczucie Rzadko reakcja nadwrażliwości |
| ¹ Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (zakończonego oraz nie zakończony zgonem), hepatotoksyczności oraz ciężkiej neuropatii obwodowej u pacjentów zarażonych HIV, którzy otrzymywali hydroksymocznik w skojarzeniu z lekami przeciwretrowirusowymi, zwłaszcza z dydanozyną w połączeniu ze stawudyną. | |

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów przyjmujących przewlekle hydroksymocznik w chorobach rozrostowych szpiku, takich jak: czerwieńca prawdziwa i samoistna nadpłytkowość, może się rozwinąć wtórna białaczka. Związek z leczeniem lub chorobą podstawową jest aktualnie nieznany.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W czasie terapii hydroksymocznikiem może wystąpić megaloblastoza, która nie reaguje na leczenie kwasem foliowym czy witaminą B₁₂.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego ustępuje jednak, gdy leczenie zostanie przerwane. Hydroksymocznik może zmniejszać stężenie żelaza w surowicy krwi i wykorzystanie żelaza przez krwinki czerwone. Nie zmienia to jednak czasu przeżycia krwinek czerwonych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadki hiponatremii.

Zaburzenia układu nerwowego

Duże dawki mogą powodować umiarkowaną senność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Ciężkie zaburzenia żołądkowe (nudności, wymioty, brak łaknienia) wynikające ze skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem i napromienianiem można zwykle złagodzić przez tymczasowe przerwanie podawania hydroksymocznika.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Hydroksymocznik może nasilać stan zapalny błon śluzowych, będący działaniem niepożądanym napromieniania. Może to wywoływać rumień i przebarwienia („reakcja przypomnienia”) uprzednio napromienianych tkanek. Obserwowano przebarwienie, rumień, zanik skóry i paznokci, złuszczenie się, fioletowe grudki i wypadanie włosów, grzybicopodobne zmiany skóry, rogowacenie promieniste, raka skóry, owrzodzenia skóry (zwłaszcza owrzodzenie nóg), zapalenie naczyń skóry, zgorzel, świąd i przebarwienie skóry i paznokci po latach długotrwałego codziennego leczenia podtrzymującego hydroksymocznikiem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C , PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: + 48 22 49-21-309,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, którzy przyjęli wielokrotną dawkę dobową, obserwowano ostre śluzówkowo-skinne objawy. Obserwowano także: bolesność, fioletowe grudki, obrzęk dłoni i stóp, prowadzące do złuszczenia się skóry, ogólne przebarwienie skóry i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Natychmiastowe leczenie obejmuje płukanie żołądka, z następowym zastosowaniem środków podtrzymujących czynności życiowe i monitorowaniem układu krwiotwórczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, kod ATC: L 01X X05

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania hydroksymocznika nie jest znany. Najważniejszym skutkiem działania hydroksymocznika wydaje się blokowanie kompleksu reduktazy rybonukleotydowej, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA. Odporność komórkowa jest zazwyczaj powodowana przez zwiększenie stężenia reduktazy rybonukleotydowej w wyniku amplifikacji genu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dane dotyczące farmakokinetyki są ograniczone. Hydroksymocznik dobrze się wchłania, a biodostępność po podaniu doustnym jest całkowita. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu około 0,5 do 2 godzin.

Dystrybucja

Hydroksymocznik przechodzi przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Nie badano dokładnie metabolizmu hydroksymocznika u ludzi.

Eliminacja

Hydroksymocznik jest wydalany częściowo przez nerki. Udział tej drogi wydalania w całkowitym procesie eliminacji hydroksymocznika jest niejasny, ponieważ frakcje podanej dawki odzyskiwane w moczu różniły się od 9 do 95%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przy podaniu wielokrotnym

Uszkodzenie szpiku kostnego, zanik grudek limfatycznych w śledzionie i zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita cienkiego i grubego są toksycznymi efektami, które obserwowano w badaniach na zwierzętach. Potencjalne ryzyko wystąpienia podobnych działań u ludzi musi być brane pod uwagę.

Toksyczny wpływ na zdolność do rozrodu

U wielu gatunków, włączając szczura, mysz i królika, wykazano wpływ teratogeny hydroksymocznika. Obserwowano ogromną różnorodność skutków teratogennych: duży procent obumarłych zarodków, wady rozwojowe kończyn, zaburzenia układu nerwowego i nawet wpływ na zachowanie się.

Dodatkowo, hydroksymocznik po wielokrotnym podaniu hamuje spermatogenezę i ruchliwość plemników u myszy.

Toksyczny wpływ na materiał genetyczny

Hydroksymocznik wykazał właściwości mutagenne w powszechnie wykonywanych testach *in vivo* i *in vitro*.

Rakotwórczość

Przedkliniczne dane dotyczące potencjalnego wpływu rakotwórczego hydroksymocznika są skromne. 12-miesięczne badanie na myszach, w którym badano występowanie guzów płuc, nie wykazało żadnych potencjalnych właściwości rakotwórczych hydroksymocznika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Wapnia cytrynian
Cytrynian dwusodowy
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

Oślonka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVDC i PVC/PVCD przyciemniany dwutlenkiem tytanu.

Wielkość opakowań: 50 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać przepisów dotyczących użytkowania i usuwania leków przeciwnowotworowych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 9449

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2021-09