



PRODUKTRESUMÉ

for

Hydroxyurea medac, kapsler, hårde

0. D.sp.nr.
20733

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Hydroxyurea medac 500 mg kapsler, hårde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En kapsel indeholder 500 mg hydroxycarbamid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 25 mg laktosemonohydrat pr. kapsel.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Kapsler, hård.
Hvide kapsler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Behandling af patienter med kronisk myeloid leukæmi (CML) i den kroniske eller accelererede fase af sygdommen.

Behandling af patienter med essentiel thrombocythemi eller polycythemi vera med høj risiko for thrombo-emboliske komplikationer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Behandling må kun foretages af læger med erfaring inden for onkologi eller hæmatologi.
Dosis er baseret på den reelle eller ideelle kropsvægt for patienten, men altid den mindste.

Ved CML gives første dosis hydroxycarbamid sædvanligvis som 40 mg/kg dagligt, afhængig af antallet af hvide blodlegemer. Dosis reduceres med 50 % (20 mg/kg dagligt),

når antallet af hvide blodlegemer er faldet til under $20 \times 10^9/l$. Dosis tilpasses derefter individuelt for at holde antallet af hvide blodlegemer på $5 - 10 \times 10^9/l$. Hydroxycarbamid-dosis skal reduceres, hvis antallet af hvide blodlegemer falder til under $5 \times 10^9/l$, og forøges, hvis det observeres, at antallet af hvide blodlegemer $> 10 \times 10^9/l$. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til under $2,5 \times 10^9/l$, eller antallet af blodplader falder til under $100 \times 10^9/l$, skal behandlingen afbrydes, indtil antallet forøges mærkbart mod normal.

En passende prøveperiode til bestemmelse af antineoplastisk virkning af Hydroxyurea medac er seks uger. Behandling skal afbrydes på ubestemt tid, hvis der er afgørende udvikling i sygdommen. Hvis der er afgørende klinisk respons, kan behandling fortsættes på ubestemt tid.

Ved essentiel thrombocythemi gives hydroxycarbamid sædvanligvis med en startdosis på 15 mg/kg/dag med tilpasning af dosis for at opretholde et blodpladetal under $600 \times 10^9/l$, uden at antallet af hvide blodlegemer falder til under $4 \times 10^9/l$.

Ved polycythemi vera skal behandling med hydroxycarbamid startes med en dosis på $15 - 20 \text{ mg/kg/dag}$. Hydroxycarbamid-dosis skal tilpasses individuelt for at holde hematokritværdien under 45 % og blodpladetallet under $400 \times 10^9/l$. For de fleste patienter kan dette opnås ved fortsat indtagelse af hydroxycarbamid i gennemsnitlig daglig dosis på 500 til 1000 mg.

Hvis hæmatokritværdien og blodpladetallet kan kontrolleres tilstrækkeligt, kan behandlingen fortsættes på ubestemt tid.

Pædiatrisk population

Da denne lidelse sjældent forekommer hos børn, er der ikke klarlagt en vejledende dosis for børn.

Ældre

Ældre patienter kan være mere modtagelige for virkningerne af hydroxycarbamid, og de kræver muligvis en lavere dosis.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Der foreligger ingen data. Anbefaling af dosis kan ikke gives for patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4).

Administration

Kapslerne skal sluges hele og må ikke opløses i munden.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Behandling skal afbrydes, hvis der opstår overfølsomhed over for Hydroxyurea medac.
- Svær knoglemarvshæmning, leukocytopeni ($< 2,5 \times 10^9$ leukocytter/l), thrombocytopeni ($< 100 \times 10^9$ blodplader/l) eller svær anæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hydroxycarbamid kan forårsage knoglemarvshæmning med leukopeni som det først og mest almindeligt forekommende tegn på hæmning. Thrombocytopeni og anæmi opstår sjældnere og er sjælden uden forudgående leukopeni. Komplet blodtal inklusive fastlæggelse af hæmoglobinniveau, total leukocytdifferentieringstal og blodpladetal skal udføres regelmæssigt, også efter den individuelle optimale dosis er fastslået. Kontrolintervallet skal være individuelt, men er normalt én gang om ugen. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til under $2,5 \times 10^9/l$, eller hvis blodpladetallet falder til under $100 \times 10^9/l$, skal behandlingen standses indtil tallene stiger væsentligt mod normal (se pkt. 4.2).

I tilfælde af anæmi før eller under behandling kan røde blodlegemer udskiftes når der er behov for det. Megaloblastisk erythropoiesis, som er selvbegrænsende, ses ofte tidligt i behandlingsforløbet med hydroxycarbamid. Den morfologiske ændring ligner pernicios anæmi, men er ikke relateret til vitamin B₁₂ eller folinsyreunderskud. Tilfælde af hæmolytisk anæmi hos patienter der er behandlet med hydroxycarbamid for myeloproliferative sygdomme er blevet indberettet. Patienter som udviklede alvorlig anæmi skal have laboratorietests vurderet for hæmolyse. Hvis der diagnosticeres hæmolytisk anæmi skal brugen af hydroxycarbamid ophøre.

Under behandling med Hydroxyurea medac skal der foretages overvågning af blodtal såvel som overvågning af hepatisk og nyrefunktion. Der er begrænset erfaring fra patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion. Derfor skal der passes særligt på under behandlingen af disse patienter, specielt ved behandlingens begyndelse.

Hos patienter, der modtager langvarig behandling med hydroxycarbamid for myeloproliferate sygdomme, såsom polycythem i vera og thrombocythem i, kan der udvikles sekundær leukæmi. I hvilket omfang dette hænger sammen med den underliggende sygdom eller med behandling med hydroxycarbamid vides på nuværende tidspunkt ikke.

Der er rapporteret om hudkræft hos patienter, som er behandlet med hydroxycarbamid i længere tid. Patienterne bør tilrådes at beskytte huden mod udsættelse for sollys. Derudover bør patienterne foretage selvundersøgelse af huden under behandlingen og efter seponering af behandling med hydroxycarbamid såvel som screenes for sekundære maligniteter under rutinemæssige opfølgingsbesøg.

Hydroxycarbamid kan foranledige smertefulde sår på benene, som normalt er svære at behandle og kræver ophør af behandling. Ophør af behandling med hydroxycarbamid fører normalt til langsom heling af sårene over nogle uger.

Kutane, vaskulære toksiciteter, herunder vaskulær ulceration og gangræn er opstået hos patienter med myeloproliferative sygdomme under behandling med hydroxycarbamid. Risikoen for vaskulære toksiciteter er forøget hos patienter, der førhen har modtaget eller samtidig modtager behandling med interferon. Grundet de potentielt alvorlige kliniske udfald af de kutane vaskulære ulcerationer, der blev indberettet for patienter med myeloproliferativ sygdom, skal hydroxycarbamid seponeres, hvis kutane vaskulære ulcerationer udvikles, og behandling med alternative cytoreduktive lægemidler bør iværksættes som angivet.

Der er rapporteret om interstitiel lungesygdom, herunder lungefibrose, lungeinfiltration, pneumonitis og alveolitis/allergisk alveolitis hos patienter behandlet for myeloproliferativt neoplasme. Dette kan være associeret med letalt udfald. Patienter, der udvikler pyreksi, hoste, dyspnø eller andre respiratoriske symptomer, skal nøje monitoreres, undersøges og behandles. Øjeblikkelig seponering af hydroxycarbamid og behandling med kortikosteroider synes at være associeret med ophør af lungehændelserne (se pkt. 4.8).

Muligheden for en stigning i urinsyre i serum, hvilket fører til udvikling af podagra eller i det værste tilfælde urinsyreuropati, skal overvejes hos patienter i behandling med hydroxycarbamid, især når det anvendes sammen med andre cytotoxiske stoffer. Derfor er det vigtigt at overvåge urinsyreniveauet regelmæssigt. Patienter skal instrueres i at drikke rigeligt.

Interferens med laboratorieundersøgelser

Et publiceret studie har vist stigninger i laboratorieværdier af urea, urinsyre (5 – 9 %) og mælkesyre (6 – 11 %) målt i *in vitro* enzymassays i tilstedeværelse af hydroxycarbamid (0,1 – 1 mM), hvilket tyder på analytisk interferens. Disse resultaters kliniske relevans er ukendt.

Kombinationen af hydroxycarbamid og nukleotid-revers-transkriptase-inhibitorer (NRTI) øger risikoen for bivirkninger forårsaget af NRTI (se også pkt. 4.5).

Hydroxycarbamid kan være genotoksisk. Derfor rådes mænd under behandling til at bruge sikker prævention under og mindst 3 måneder efter behandling. De skal informeres om muligheden for sædopbevaring, før behandlingen starter.

Hydroxyurea medac bør ikke gives til gravide eller ammende kvinder, medmindre fordelene overskygger den mulige risiko (se pkt. 4.6).

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Vaccinationer

Anvendelse af Hydroxyurea medac sammen med en vaccine med levende virus kan potensere replikationen af virus i vaccinen, og/eller evt. øge nogle af bivirkningerne ved vaccinen med virus, da hydroxycarbamid kan undertrykke de normale forsvarsmekanismer. Vaccination med en levende vaccine hos en patient, der tager Hydroxyurea medac, kan føre til en svær infektion. Patientens antistofrespons over for vacciner kan være nedsat. Anvendelsen af levende vacciner bør undgås under behandlingen, og i mindst seks måneder efter behandlingen er færdig, og der skal søges individuel specialistrådgivning (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hydroxycarbamid skal gives med forsigtighed til patienter med tidligere eller ledsagende stråleterapi eller cytotoxiske behandling. I disse tilfælde har patienterne forøget risiko for at udvikle knoglemarvshæmning, gastrisk irritation og mucositis (sværere, højere frekvens). Desuden kan der forekomme en eksacerbation af erytem forårsaget af tidligere eller samtidig bestråling.

In vitro-studier har vist, at hydroxycarbamid øger cytotoxiciteten for både ara-C og fluoropyrimidines.

Hydroxycarbamid kan øge den antiretrovirale virkning af nukleotid-revers-transkriptase-inhibitorer som didanosin og stavudin. Hydroxycarbamid hæmmer hivs dna-syntese og replikationen af hiv ved at nedsætte mængden af intracellulære deoxynukleotider. Patienter behandlet med hydroxycarbamid i kombination med didanosin, stavudin og indinavir i ACTG 5025-studiet viste et medianfald i CD4-celler på ca. 100/mm³. Hydroxycarbamid kan ligeledes øge potentielle bivirkninger forårsaget af nukleotid-revers-transkriptase-inhibitorer såsom hepatotoksicitet, pankreatitis og perifer neuropati (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Der er en øget risiko for svære eller dødelige infektioner, hvis der samtidigt anvendes levende vacciner. Levende vacciner bør ikke anvendes til immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Hydroxycarbamid kan være et potent mutagent stof. Dyreforsøg med hydroxycarbamid indikerede en forøget forekomst af medfødte misdannelser (se pkt. 5.3). Hydroxyurea medac bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med hydroxycarbamid. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception før og under behandlingen med hydroxycarbamid.

Hvis der alligevel forekommer graviditet under behandlingen, skal der tilbydes genetisk konsultation. Hydroxycarbamid krydser placenta.

Amning

Hydroxyurea medac udskilles i human mælk. Da der er mulighed for alvorlige bivirkninger hos ammede nyfødte fra hydroxycarbamid, skal det besluttes, om amning eller behandling med Hydroxyurea medac skal ophøre, idet der tages højde for vigtigheden af lægemidlet for moderen.

Fertilitet

Hydroxycarbamid kan være genotoksisk, derfor anbefales genetisk konsultation, hvis en patient ønsker at blive gravid efter behandling med hydroxycarbamid.

For mænd, der er under behandling, anbefales det, at man benytter sikker kontraception under behandling og i mindst 3 måneder efter. De skal informeres om muligheden for sædopbevaring før behandling påbegyndes. Fertiliteten hos mænd kan påvirkes af behandlingen. Reversibel oligo- og azoospermi er en almindelig observation.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Reaktionsevnen kan nedsættes under behandlingen med Hydroxyurea medac. Dette bør man have in mente, når øget opmærksomhed påkræves, f.eks. når der føres motorkøretøj og betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Knoglemarvshæmning er den dosisbegrænsende toksicitet. Gastrointestinale bivirkninger er almindelige, men kræver sjældent nedsat dosis eller behandlings ophør.

Bivirkningsfrekvenserne er kategoriseret ved brug af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme	Sjælden Koldbrand
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polyper)	Almindelig Hudcancer (pladecellecancer, basalcellekarcinom)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Knoglemarvsdepression, nedsat antal CD4-lymfocytter, leukocytopenia, anæmi, trombocytopeni Almindelig Megaloblastose Ikke kendt Hæmolytisk anæmi
Immunsystemet	Sjælden Overfølsomhedsreaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Anoreksi Sjælden Tumorlysesyndrom Ikke kendt Hyperkaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Almindelig Hallucinationer, desorientering
Nervesystemet	Almindelig Perifer neuropati ¹ , somnolens, neurologiske forstyrrelser, herunder hovedpine, svimmelhed og kramper
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Lungefibrose, lungeødem, akutte lungereaktioner, der består af diffuse lungeinfiltrater, feber og dyspnø Ikke kendt Interstitiel lungesygdom, pneumonitis, alveolitis, allergisk alveolitis, hoste

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Pankreatitis ¹ , kvalme, opkastning, diaré, obstipation, stomatitis, mukositis, mavebesvær, dyspepsi, abdominalsmerter, melæna
Lever og galdeveje	Almindelig Hepatotoksicitet ¹ , forhøjede leverenzymmer, kolestase, hepatitis Ikke almindelig Forhøjet bilirubin i blodet
Hud og subkutane væv	Meget almindelig Hudsår (især bensår), kutan vaskulitis, pruritus, blåviolette papler, dermatomyositis-lignende hudændringer, alopeci, maculopapuløst udslæt, hudeksfoliation, hudatrofi, erytem (f.eks. ansigtsødem, akralt erytem), hyperpigmentering i hud, neglesygdom (f.eks. neglepigmentering, negleatrofi) Ikke almindelig Aktinisk keratose Meget sjælden Systemisk og kutan lupus erythematosus Ikke kendt Tør hud
Nyrer og urinveje	Meget almindelig Dysuri, forbigående nyretubulær dysfunktion sammen med øget urinsyre, urea og kreatinin i blodet Meget sjælden Nyreinsufficiens
Det reproduktive system og mammae	Meget almindelig Azoospermi, oligospermi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Lægemedelfeber, asteni, kulderystelser, ildebefindende
¹ Fatal og ikke-fatal pancreatitis og hepatotoksicitet og alvorlig perifer neuropati er indberettet for hiv-inficerede patienter, som modtog hydroxycarbamid i kombination med antiretrovirale lægemidler, specielt didanosin plus stavudin.	

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Patienter, der får langtidsbehandling med hydroxycarbamid for myeloproliferative sygdomme som polycythaemia vera og trombocytæmi, kan udvikle sekundær leukæmi. I hvor høj grad dette står i forbindelse med den underliggende sygdom eller til behandling med hydroxycarbamid er på nuværende tidspunkt ukendt.

Blod og lymfesystem

Under behandlingen med hydroxycarbamid kan der opstå megaloblastosis, som ikke responderer på behandling med folsyre eller B₁₂.

Knoglemarvshæmningen aftager dog, når behandlingen standses.
Hydroxycarbamid kan nedsætte plasmajernclearancen og erythrocytters udnyttelse af jern.
Dette synes dog ikke at ændre de røde blodlegemers overlevelsestid.

Immunsystemet

Overfølsomhedsreaktioner: Høj feber (>39 °C), der i nogle tilfælde kræver indlæggelse, er blevet indberettet samtidigt med gastrointestinale, pulmonale, muskuloskeletale, hepatobiliære, dermatologiske eller kardiovaskulære manifestationer. Debut blev typisk observeret inden for 6 uger efter påbegyndt behandling, og feberen gik hurtigt væk efter seponering af hydroxycarbamid. Efter gentagen administration kom feberen tilbage inden for 24 timer.

Metabolisme og ernæring

Der er set tilfælde af hyponatriæmi under postmarketing-overvågning.

Mave-tarm-kanalen

Alvorlig gastrisk stress (kvalme, opkastning, anoreksi), som skyldes kombineret hydroxycarbamid- og strålebehandling, kan sædvanligvis kontrolleres ved midlertidigt ophør af brug af hydroxycarbamid.

Hud og subkutane væv

Hydroxycarbamid kan forværre betændelse på slimhinderne efter stråling. Det kan forårsage tilbagevendende erythema og hyperpigmentering i tidligere bestrålet væv. Erythema, atrofi på hud og negle, hudeksfoliation, violet papel, alopeki, dermatomyositis-lignende hudændringer, aktinisk keratosis, hudulcerationer (især sår på benene), kutan vaskulitis, pruritis, hyperpigmentering på hud og negle og tør hud er observeret, delvis efter flere års vedvarende behandling med hydroxycarbamid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Akutte slimhindesyntomer er observeret ved patienter, der tager hydroxycarbamid-doser, der er flere gange større end den anbefalede dosis. Ømhed, violet erythema, ødem på håndflader og under fødderne efterfulgt af afskalning på hænder og fødder, alvorlig generel hyperpigmentering på huden og stomatitis er også blevet observeret.

Øjeblikkelig behandling består af gastrisk udskylning efterfulgt af støtte og overvågning af det hæmatopoetiske system.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L 01 XX 05

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Den præcise virkningsmekanisme af hydroxycarbamid er ukendt. Den vigtigste effekt ved hydroxycarbamid synes at være blokering af ribonukleotidreduktase systemet, hvilket medfører inhibition af DNA-syntese. Cellemodstand forårsages normalt af forøgede ribonukleotidreduktaseniveauer som resultat af genamplifikation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Der er begrænset farmakokinetisk information til rådighed. Hydroxycarbamid absorberes let og den orale biotilgængelighed er fuldstændig. Efter oral indgivelse opnås maksimale plasmakoncentrationer inden for 0,5 til 2 timer.

Fordeling

Hydroxycarbamid krydser blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

Metabolismen af hydroxycarbamid er ikke undersøgt til bunds hos mennesker.

Elimination

Hydroxycarbamid elimineres delvis gennem nyrerne. Det er usikkert, hvor stor en del af den samlede elimination der sker ad denne eliminationsvej, idet fraktionen af den givne dosis, som er fundet i urinen, er på mellem 9 – 95 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Knoglemarvsskader, lymfoid atrofi i milten og degenerative ændringer i epithelium på tynd- og tyktarm er toksiske virkninger, som er observeret ved dyreforsøg. Den potentielle fare for lignende virkning på mennesker skal tages i betragtning.

Reproduktionstoksicitet

Hydroxycarbamids teratogenicitet blev demonstreret på mange arter, inklusive rotter, mus og kanin. Den store variation i teratogene virkninger spændte fra døden for en stor del af fostre til ekstremitetsdeformiteter, neurale defekter og selv adfærdsforstyrrelser. Desuden påvirkede hydroxycarbamid spermatogenesisen og spermamobiliteten hos mus efter gentagen indgivelse.

Genotoksicitet

Hydroxycarbamid viste genotoksiske egenskaber under konventionelle testsystemer.

Karcinogenitet

Den prækliniske information for karcinogeniciteten af hydroxycarbamid er sparsom. En 12-måneders undersøgelse på mus, hvor man undersøgte hyppigheden af lungetumor, viste ikke nogen karcinogenicitet for hydroxycarbamid.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold: calciumcitrat, dinatriumcitrat, magnesiumstearat, lactosemonohydrat
Kapselskal: titandioxid (E 171), gelatine

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Kapslerne er pakket i blisters, som er produceret af Al og PVC/PVDC sløret med titandioxid.
Leveres i pakningsstørrelser med: 50 og 100 kapsler.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancermedicin skal følges.

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

31797

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 19. marts 2001
Dato for sidste fornyelse: 30. januar 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

15. december 2021