

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

## 1. HEITI LYFS

Hydroxyurea medac 500 mg hart hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 500 mg hýdroxýkarbamíð.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 25 mg af laktósaeinhýdrati í hverju hylki.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Hvít hylki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðhöndlun sjúklinga með langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia / CML) í stöðugum fasa (chronic phase) eða hröðunarfasa (accelerated phase) sjúkdómsins.

Meðhöndlun sjúklinga með blóðflagnafjölgun (essential thrombocythaemia) eða blóðríki (polycythaemia) þar sem mikil hætta er á fylgikvillum vegna segareks.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Læknir með reynslu í krabbameinlækningum eða blóðsjúkdómalækningum skal hefja meðferðina. Skammtar eru reiknaðir út frá raunþyngd eða kjörþyngd sjúklinga, hvort sem er lægra.

Við CML er upphafsskammtur hýdroxýkarbamíðs venjulega 40 mg/kg á sólarhring, sem fer eftir fjölda hvítra blóðkorna. Skammturinn er minnkaður um 50% (20 mg/kg á sólarhring) þegar fjöldi hvítra blóðkorna hefur fallið niður fyrir  $20 \times 10^9/l$ . Eftir það skal skammturinn aðlagður fyrir hvern sjúkling og miða við að halda fjölda hvítra blóðkorna í  $5 - 10 \times 10^9/l$ . Minnka skal skammt hýdroxýkarbamíðs ef fjöldi hvítra blóðkorna fellur niður fyrir  $5 \times 10^9/l$  og auka hann ef fjöldi hvítra blóðkorna  $> 10 \times 10^9/l$  sést.

Ef fjöldi hvítra blóðkorna fellur niður fyrir  $2,5 \times 10^9/l$ , eða ef fjöldi blóðflagna fellur niður fyrir  $100 \times 10^9/l$ , skal gera hlé á meðferðinni þangað til fjöldinn hækkar markvert í átt að eðlilegum gildum.

Hæfileg meðferðarlengd til að meta æxlishefjandi áhrif Hydroxyurea medac er sex vikur. Hætta skal meðferð ótímabundið ef markverð einkenni um framgang sjúkdómsins koma fram. Ef markverð klínísk svörun sést má halda meðferð áfram ótímabundið.

Við blóðflagnafjölgun er upphafsskammtur hýdroxýkarbamíðs yfirleitt 15 mg/kg/sólarhring og skammtar aðlagðir til að halda blóðflögum undir  $600 \times 10^9/l$  án þess að fækka hvítum blóðkornum undir  $4 \times 10^9/l$ .

Við blóðríki skal upphafsskammtur hýdroxýkarbamíðs vera 15 - 20 mg/kg/sólarhring. Aðlaga skal skammtinn fyrir hvern sjúkling til þess að halda blóðkornahlutfalli undir 45% og fjölda blóðflagna undir  $400 \times 10^9/l$ . Þetta næst hjá flestum sjúklingum með stöðugri gjöf hýdroxýkarbamíðs í meðalskömmtum á bilinu 500 til 1.000 mg á sólarhring.

Ef hægt er að stjórna blóðkornahlutfalli og fjölda blóðflagna nægilega vel má halda meðferðinni áfram ótímabundið.

#### *Börn*

Skammtastærðir hafa ekki verið ákveðnar vegna þess hversu sjaldgæfir þessir sjúkdómar eru í börnum.

#### *Aldraðir*

Aldraðir geta verið næmari fyrir áhrifum hýdroxýkarbamíðs og geta því þurft minni skammta.

#### *Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi*

Engar upplýsingar liggja fyrir. Ekki er hægt að ráðleggja skammtastærðir fyrir sjúklinga með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjagjöf

Gleypa skal hylkið í heilu lagi og það má ekki láta það sundrast í munnum.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Hætta skal meðferð ef ofnæmi fyrir Hydroxyurea meðac kemur fram.
- Við alvarlega beinmergsbælingu, hvítkornafæð ( $< 2.5 \times 10^9$  hvítkorn/l), blóðflagnafæð ( $< 100 \times 10^9$  blóðflögur/l) eða alvarlegt blóðleysi.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Blóðfræðileg eituráhrif

Hýdroxýkarbamíð getur valdið beinmergsbælingu þar sem hvítkornafæð er fyrsta og algengasta merkið um bælingu. Blóðflagnafæð og blóðleysi koma sjaldnar fyrir og koma mjög sjaldan fram án þess að hvítkornafæð hafi þegar komið fram. Framkvæma skal heildar blóðkornatalningu, að meðtöldu hemóglóbíngildi, heildar deilitalningu á hvítum blóðkornum og blóðflögutalningu reglulega, einnig eftir að búið er að finna hæfilegan einstaklingsbundinn skammt. Tíðni mælinga skal ákveðin fyrir hvern og einn en er venjulega einu sinni í viku. Ef fjöld hvítra blóðkorna fellur undir  $2,5 \times 10^9/l$  eða fjöldi blóðflagna undir  $100 \times 10^9/l$ , skal gera hlé á meðferðinni þangað til fjöldinn rís marktækt í áttina að eðlilegum gildum (sjá kafla 4.2).

Í tilfellum þar sem blóðleysi kemur fram fyrir meðferð eða meðan á henni stendur má gefa rauð blóðkorn þegar þarf. Risakímfrumu rauðkornamyndun (megaloblastic erythropoiesis), sem gengur yfir af sjálfu sér, kemur oft fram í upphafi meðferðar með hýdroxýkarbamíði. Formfræðilegu breytingarnar líkjast þeim sem koma fram við illkynja blóðleysi en tengast ekki  $B_{12}$  vítamín- eða fólínsýruskorti. Greint hefur verið frá rauðalosblóðleysi hjá sjúklingum sem fengu hýdroxýkarbamíð við mergvaxtarsjúkdómum. Leita skal eftir rauðkornarofi hjá sjúklingum sem fá verulegt blóðleysi. Ef greining leiðir í ljós rauðalosblóðleysi skal hætta meðferð með hýdroxýkarbamíði.

## Eftirlit meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð með Hydroxyurea medac stendur skal framkvæma tíðar blóðkornatalningar jafnframt því sem fylgst er með lifrar- og nýrnastarfsemi. Takmörkuð reynsla hefur fengist hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun slíkra sjúklinga, sérstaklega í upphafi meðferðar.

## Síðkomið hvítblæði

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði við mergfrumnafjölgunarsjúkdómum svo sem blóðríki og blóðflagnafjölgun, getur hvítblæði komið fram sem aukakvilli. Ekki er vitað að hvaða leyti þetta tengist undirliggjandi sjúkdómi eða meðferðinni með hýdroxýkarbamíði.

## Húðkrabbamein

Tilkynnt hefur verið um krabbamein í húð hjá sjúklingum sem fá langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði. Ráðleggja skal sjúklingum að verja húðina fyrir sólinni. Auk þess skulu sjúklingar skoða húðina sjálfir meðan á meðferðinni með hýdroxýkarbamíði stendur og eftir að henni er hætt og vera skimaðir fyrir illkynja meinum sem aukavilla við reglubundið eftirlit.

## Fótleggssár

Hýdroxýkarbamíð getur valdið sársaukafullum sárum á fótleggjum sem er yfirleitt erfitt að meðhöndla og verða til þess að hætta þarf meðferð. Þegar meðferð með hýdroxýkarbamíði er hætt gróa sárin yfirleitt hægt á nokkrum vikum.

## Eiturverkanir vegna æðabólgu

Eiturverkanir vegna æðabólgu í húð, þ.m.t. æðabólgu og drep, hafa komið fram hjá sjúklingum með mergfrumnafjölgunarsjúkdóma meðan á hýdroxýkarbamíðmeðferð stendur. Hættan á eiturveknum vegna æðabólgu er aukin hjá sjúklingum sem hafa fengið eða fá samhliða meðferð með interferóni. Vegna hættu á alvarlegum klínískri útkomu æðabólguáranna sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með mergfrumnafjölgunarsjúkdóm, skal hætta meðferð með hýdroxýkarbamíði ef æðabólguár koma fram og hefja meðferð með öðrum frumufækkandi (cytoreductive) lyfjum eins og tilgreint er.

## Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi, m.a. lungnatrefjun, lungnaíferð, lungnabólgu og lungnablöðrubólga/lungnablöðrubólgu vegna ofnæmis hjá sjúklingum sem fengu meðferð við mergfrumnafjölgunaræxli og geta tengst dauðsföllum. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum sem fá hita, hósta, andnað eða önnur einkenni í öndunarferum, rannskaka þá og veita þeim meðferð. Ef notkun hýdroxýkarbamíðs er hætt strax og veitt er meðferð með barksterum virðist það tengjast því að aukaverkanir á lungun gangi til baka (sjá kafla 4.8).

## Aukin þvagsýra í sermi

Hafa ber í huga hugsanlega aukningu á þvagsýru í sermi, sem hefur í för með sér þvagsýrugigt eða í versta falli þvagsýrunýrnakvilla hjá sjúklingum sem fá meðferð með hýdroxýkarbamíði, einkum þegar það er notað með öðrum frumudrepandi lyfjum. Því er mikilvægt að fylgjast reglulega með þvagsýrugildum. Sjúklingum skal ráðlagt að drekka mikið magn vökva.

## Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Útgefin rannsókn hefur sýnt fram á hækkun á rannsóknargildum þvagefnis, þvagsýru (5 - 9%) og mjólkursýru (6 - 11%) sem mæld voru með *in vitro* ensímprófunum í viðurvist hýdroxýkarbamíðs (0,1 - 1 mM), sem gefur til kynna truflun á greiningu. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

## Trufilanir á kerfi samfelld glúkósamælingarkerfi (CGM)

Hýdroxýkarbamíð getur valdið röngum hækkunum á gildum glúkósamælinga frá ákveðnum samfelldum glúkósamælingarkerfum (CGM), sem getur leitt til blóðsykursfalls ef treyst er á niðurstöður glúkósamælinga til að skammta insúlín.

Ef nota á CGM-kerfi samhliða hýdroxýkarbamíð meðferð, skaltu ráðfæra þig við lækinn sem ávísar CGM um þörfina á að íhuga aðrar aðferðir við glúkósamælingar.

## Bakritahemlar

Samhliða notkun hýdroxýkarbamíðs og núkleósíða bakritahemla getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum núkleósíða bakritahemla, sjá einnig kafla 4.5.

## Frjósemi

Hýdroxýkarbamíð getur haft eituráhrif á erfðaefni. Því skulu konur á barneignaraldri nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Karlmonnum sem fá lyfið er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ráðleggja skal þeim varðandi möguleikann á geymslu sæðis áður en meðferð hefst.

Ekki skal gefa þunguðum sjúklingum eða mjólkandi mæðrum Hydroxyurea medac, nema ávinningurinn af notkun þess vegi þyngra en möguleg áhætta sem henni fylgir (sjá kafla 4.6).

## Laktósi

Sjúklingar með galaktósaþþol, laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## Bólusetningar

Samhliðanotkun Hydroxyurea medac og lifandi veirubóluefnis getur magnað afritunbóluefnisveirunnar og/eða aukið við einhverjar aukaverkanir af bóluefnisveirunni, vegna þess að hugsanlegt er að venjulegar varnir líkamans bælist af völdum hýdroxíðkarbamíðs. Bólusetning með lifandi bóluefni getur orsakað alvarlegar sýkingar hjá sjúklingi sem tekur Hydroxyurea medac. Mótefnasvörum sjúklingsins gagnvart bóluefnum getur minnkað. Forðast skal notkun á lifandi bóluefnum meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti sex mánuði eftir að meðferð lýkur og eftir að einstaklingsbundinn sérfræðiráðgjafar hefur verið leitað (sjá kafla 4.5).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Nota skal hýdroxýkarbamíð með varúð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið eða fá samhliða geislameðferð eða frumudrepandi lyf. Í þessum tilvikum er aukin hættu á beinmergsbælingu, ertingu í meltingarvegi og slímbólgu (alvarlegri, tíðari). Auk þess getur roðapöt vegna fyrri eða samhliða geislunar versnað. Sýnt hefur verið í *in-vitro* rannsóknum að hýdroxýkarbamíð eykur frumudrepandi eiginleika bæði ara-C og flúorópýrimidína.

Hýdroxýkarbamíð getur aukið virkni núkleósíð bakritahemla svo sem didanosins og stavudins. Hýdroxýkarbamíð hamlar DNA myndun í HIV og eftirmyndun HIV með því að draga úr magni deoxynúkleótíða innan frumu. Sjúklingar sem fengu meðferð með hýdroxýkarbamíði ásamt didanosíni, stavúdíni og indínavíri í rannsókn ACTG 5025 sýndu fækkun á CD4 frumum sem nam að miðgildi u.þ.b. 100/mm<sup>3</sup>. Hýdroxýkarbamíð getur einnig aukið mögulegar aukaverkanir núkleósíða bakritahemla svo sem eiturverkanir á lifur, brisbólgu og úttaugakvilla (sjá kafla 4.8).

## Bólusetningar

Aukin hætta er á alvarlegum eða banvænum sýkingum við samhliðanotkunlifandi bóluefna. Ekki er mælt með notkun lifandi bóluefna hjá ónæmisbældum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þar sem hýdroxýkarbamíð getur haft eituráhrif á erfðæfni (sjá kafla 5.3), skulu konur á barneignaraldri nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Karlmönnum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og að geta ekki börn meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

## Meðganga

Hýdroxýkarbamíð getur haft mikil stökkbreytandi áhrif. Dýratilraunir með hýdroxýkarbamíði bentu til aukinnar tíðni fæðingargalla (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Hydroxyurea medac á meðgöngu nema meðferð með hýdroxíðkarbamíði sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Ef þungun verður engu að síður meðan á meðferð stendur skal bjóða ráðgjöf varðandi hugsanlega erfðagalla. Hýdroxýkarbamíð fer yfir fylgju.

## Brjóstgjöf

Hydroxyurea medac skilst út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana hýdroxýkarbamíðs á börn á brjósti, þarf að veða og meta mikilvægi lyfsins fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Hydroxyurea medac.

## Frjósemi

Hýdroxýkarbamíð getur haft eiturverkun á erfðæfni og því skal ráðleggja sjúklingum varðandi erfðagalla ef sjúklingurinn hefur í hyggju að eignast börn eftir meðferð með hýdroxýkarbamíði. Upplýsa skal karlmenn um möguleikann á geymslu sæðis áður en meðferð hefst. Meðferðin gæti haft áhrif á frjósemi hjá körlum. Mjög algengt er að afturkræf sæðisfrumnaekla og geldsæði komi fram.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Viðbragðshraðinn getur verið skertur meðan á meðferð með Hydroxyurea medac stendur. Hafa verður þetta í huga þegar þörf er á fullri athygli, t.d. við akstur og notkun véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

Beinmergsbæling er sú aukaverkun sem skammtar takmarkast af. Aukaverkanir frá meltingarvegi eru algengar en verða mjög sjaldan til þess að minnka verði skammta eða að hætta verði meðferð.

Tíðniflokkar aukaverkana eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b> Drep
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b>	<b>Algengar</b> Krabbamein í húð (flöguþekjukrabbamein, grunnfrumukrabbamein)

<b>Blóð og eitlar</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Beinmergsbæling, fækkun CD4 eítílfrumna, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð</p> <p><b>Algengar</b> Fjölgun risarauðkornamæðra</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Rauðalosblóðleysi</p>
<b>Ónæmiskerfi</b>	<p><b>Mjög sjaldgæfar</b> Ofnæmisviðbrögð</p>
<b>Efnaskipti og næring</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Lystarleysi</p> <p><b>Mjög sjaldgæfar</b> Æxlislýsuheilkenni</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Blóðkalíumhækkun</p>
<b>Geðræn vandamál</b>	<p><b>Algengar</b> Ofskynjanir, vistarfíring</p>
<b>Taugakerfi</b>	<p><b>Algengar</b> Úttaugakvilli<sup>1</sup>, syfja, raskanir í taugakerfi þar með talið höfuðverkur, sundl og krampar</p>
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<p><b>Algengar</b> Lungnatrefjun, lungnabjúgur, bráð einkenni frá lungum sem samanstanda af dreifðri íferð í lungum, hita og andnauð</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga, lungnablöðrubólga, lungnablöðrubólga vegna ofnæmis, hósti</p>
<b>Meltingarfæri</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Brisbólga<sup>1</sup>, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, munnbólga, slímbólga, óþægindi í maga, meltingartruflun, kviðverkir, sortusaur</p>
<b>Lifur og gall</b>	<p><b>Algengar</b> Eiturverkanir á lifur<sup>1</sup>, aukning á lifrarensímum, gallteppa, lifrabólga</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Aukning á bilirúbíni í blóði</p>

<b>Húð og undirhúð</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Sár í húð (sérstaklega á fótleggjum), æðabólga í húð, kláði, fjólubláar bólur, húðbreytingar líkar húðþrota (dermatomytosis), skalli, dröfnuörðubrot, húðflögnun, húðrýrnun, roði (t.d. roði í andliti, roði og húðflögnun á höndum og fótum (acral erythema)), oflitun í húð, naglakvillar (t.d. litabreytingar í nöglum, rýrnun nagla)</p> <p><b>Sjaldgæfar</b> Geislunarhyrning</p> <p><b>Mjög sjaldgæfar</b> Dreifðir rauðir úlfar (Systemic lupus erythematosus (SLE)) og staðbundinn helluroði (cutaneous lupus erythematosus (CLE))</p> <p><b>Tíðni ekki þekkt</b> Þurr húð</p>
<b>Nýru og þvægfæri</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Þvæglátstregða, skammvinn starfstruflun í nýrnápíplum samhliða aukningu á þvagsýru, aukningu á þvægfæni í blóði og auknu kreatíníni í blóði</p> <p><b>Koma örsjaldan fyrir</b> Nýrnabilun</p>
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Geldsæði, sæðisfrumnaekla</p>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<p><b>Mjög algengar</b> Lyfjahiti, þróttleysi, kuldahrollur, lasleiki</p>
<p><sup>1</sup>Tilkynnt hefur verið um banvæna og ekki banvæna brisbólgu, eiturverkanir á lifur og alvarlegan úttaugakvilla hjá HIV-sýktum sjúklingum sem fengu hýdroxýkarbamíð í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum, einkum dídanósíni ásamt stavúdíni.</p>	

#### Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með hýdroxýkarbamíði við mergfrumnafjölgunarsjúkdómum svo sem blóðríki og blóðflagnafjölgun, getur hvítblæði komið fram sem aukakvilli. Ekki er vitað að hvaða leyti þetta tengist undirliggjandi sjúkdómi eða meðferðinni með hýdroxýkarbamíði.

#### Blóð og eitlar

Meðan á meðferð með hýdroxýkarbamíði stendur getur fjölgun risarauðkornamæðra komið fyrir sem svarar ekki meðferð með fólínsýru eða B<sub>12</sub>.

Beinmergsbæling gengur þó til baka þegar meðferð er hætt.

Hýdroxýkarbamíð getur dregið úr úthreinsun járns úr plasma og upptöku járns í rauðkornum. Það virðist þó ekki breyta líftíma rauðkorna.

#### Ónæmiskerfi

*Ofnæmisviðbrögð:* Greint hefur verið frá háum hita (> 39°C) sem í sumum tilvikum krafðist sjúkrahúsinnlagnar samhliða einkennum frá meltingarfærum, lungum, stoðkerfi, lifur, húð eða hjarta. Einkenni komu venjulega fyrst fram innan 6 vikna frá upphafi meðferðar og gengu strax til baka eftir meðferð með hýdroxýkarbamíði var hætt. Þegar meðferð var hafin að nýju hækkaði hitinn á ný innan sólarhrings.

#### Efnaskipti og næring

Greint hefur verið frá tilvikum um natríumskort eftir markaðssetningu lyfsins.

### Meltingarfæri

Yfirleitt er hægt að ná stjórn á alvarlegum truflunum í meltingarvegi (ógleði, uppköstum, lystarleysi) af völdum samsettrar meðferðar með hýdroxýkarbamíði og geislameðferðar með því að hætta tímabundið gjöf hýdroxýkarbamíðs.

### Húð og undirhúð

Hýdroxýkarbamíð getur aukið bólgu í slímhúðum af völdum geislameðferðar. Það getur valdið endurkomu roðapots og oflitun í vefjum sem hafa áður orðið fyrir geislun.

Roðapöt, rýrnun í húð og nöglum, húðflögnun, fjólubláar bólur, skalli, húðbreytingar líkar húðþrota, geislunarhyrning, sár í húð (sérstaklega á fótleggjum), æðabólga í húð, drep, kláði, oflitun í húð og nöglum og þurr húð hafa komið fram, að hluta eftir áralanga daglega viðhaldsmeðferð með hýdroxýkarbamíði.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtun**

Tilkynnt hefur verið um bráðar eiturvekanir á slímhúð hjá sjúklingum sem fengu skammta af hýdroxýkarbamíði sem voru margfalt hærri en ráðlagður meðferðarskammtur. Vart hefur orðið við eymsli, fjólubláan roða á húð, bjúg í lófum og á iljum og síðan hreisturmyndun á höndum og fótum, alvarlega og almenna oflitun á húð og munnbólgu.

Meðferð við ofskömmtun samanstendur af magaskolun og síðan einkennamiðaðri meðferð og eftirliti með beinmergsstarfsemi.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishemjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX05.

#### Verkunarháttur

Nákvæmur verkunarháttur hýdroxýkarbamíðs er ekki þekktur. Mikilvægustu áhrif hýdroxýkarbamíðs virðast vera að hamla ribonúkleótíða redúktasa kerfið sem veldur hindrun á nýmyndun DNA. Lyfjapól frumna stafar yfirleitt af hækkuðum gildum ribonúkleótíða redúktasa vegna genamögnunar.

### **5.2 Lyfjahlvörf**

#### Frásög

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf. Hýdroxýkarbamíð frásogast vel og aðgengi eftir inntöku er algert. Eftir inntöku næst hámarksþéttni í plasma innan 0,5 til 2 klst.

#### Dreifing

Hýdroxýkarbamíð berst yfir blóð-heila hemil.

#### Umbrot

Umbrot hýdroxýkarbamíðs hafa ekki verið rannsökuð nákvæmlega í mönnum.



## Brotthvarf

Hýdroxýkarbamíð skilst að hluta út um nýru. Hlutfall þessarar leiðar af heildarútskilnaði hýdroxýkarbamíðs er ekki þekkt þar sem hlutfall gefins skammts sem greinist í þvagi er á bilinu 9 til 95%.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Eiturverkanir við endurtekna skammta

Beinmergsskemmdir, eitlarýrnun í milta og hrörnun í þekjuhúð smágirnis og þarma eru eiturráhrif sem hafa komið fram í dýratilraunum. Hafa verður í huga að svipuð áhrif geta komið fram hjá mönnum.

#### Eiturverkanir á æxlun

Sýnt hefur verið fram á fósturskemmandi áhrif hýdroxýkarbamíðs í mörgum dýrategundum, þar með talið rottum, músum og kanínum. Margvísleg eiturráhrif komu fram, frá dauða stórs hluta fóstura til vansköpunar útlíma, skemmda á taugakerfi og jafnvel hegðunarbreytinga. Að auki hefur hýdroxýkarbamíð áhrif á nýmyndun sæðisfrumna og hreyfanleika sæðisfrumna í músun eftir endurtekna skammta.

#### Eiturverkun á erfðafni

Eiturverkun á erfðafni kemur fram í hefðbundnum prófunum á hýdroxýkarbamíði.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Takmarkaðar forklínískar upplýsingar liggja fyrir um krabbameinsvaldandi áhrif hýdroxýkarbamíðs. Engin krabbameinsvaldandi áhrif hýdroxýkarbamíðs sáust í 12 mánaða rannsókn á músun þar sem fylgst var með tíðni lungnaæxla.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Innihald hylkis: Kalsíumsítrat, tvínatríumsítrat, magnesíumsterat, laktósaeinhýdrat  
Hylki: Títantvíoxíð (E171), gelatína

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25 °C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hylkjunum er pakkað í þynnupakkningar úr ál og PVC/PVDC sem eru litaðar með títan- tvíoxíði.

Pakkningastærðir: 50 og 100 hylki.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Fylgja skal ferlum fyrir meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/15/109/01

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. september 2015.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. október 2024.