

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydroxyurea medac, 500 mg harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 500 mg hydroxycarbamide.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat 25 mg lactosemonohydraat per capsule.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard (capsule)

Witte capsules

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische of versnelde fase.

Behandeling van patiënten met essentiële trombocytemie en polycythaemia vera gepaard met een hoog risico van trombo-embolische complicaties.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De behandeling dient uitsluitend te worden uitgevoerd door een arts gespecialiseerd in oncologie of hematologie. De doses zijn gebaseerd op het werkelijke of het ideale lichaamsgewicht van de patiënt, als dit laatste lager is.

Bij CML wordt hydroxycarbamide doorgaans toegediend in een aanvangsdosis van 40 mg/kg per dag, afhankelijk van het aantal witte bloedcellen. De dosis wordt daarna met 50 % (20 mg/kg per dag) verminderd als het aantal witte bloedcellen is gedaald tot beneden  $20 \times 10^9/l$ . De dosis wordt vervolgens op individuele basis aangepast zodat het aantal witte bloedcellen op  $5 - 10 \times 10^9/l$  blijft. De dosis hydroxycarbamide moet worden verlaagd als het aantal witte bloedcellen beneden  $5 \times 10^9/l$  daalt en worden verhoogd als het aantal witte bloedcellen hoger is dan  $10 \times 10^9/l$ .

Als het aantal witte bloedcellen beneden  $2,5 \times 10^9/l$  daalt, of het aantal trombocyten beneden  $100 \times 10^9/l$ , moet de behandeling worden onderbroken totdat de tellingen significant stijgen en in de buurt van normale waarden komen.

Een proefperiode van zes weken ter bepaling van het antineoplastische effect van Hydroxyurea medac is voldoende. De behandeling moet voor onbepaalde tijd worden gestaakt als er significante voortschrijding van de aandoening optreedt. Als de klinische respons significant is, kan de therapie onbeperkt worden voortgezet.

Bij essentiële trombocytopenie wordt hydroxycarbamide doorgaans toegediend in een aanvangsdosis van 15 mg/kg/dag, met een dosisaanpassing om het aantal trombocyten beneden  $600 \times 10^9/l$  te houden zonder het aantal witte bloedcellen beneden  $4 \times 10^9/l$  te laten dalen.

Bij polycythaemia vera wordt de aanvangsdosis hydroxycarbamide gesteld op 15 – 20 mg/kg/dag. De dosis hydroxycarbamide moet op individuele basis worden aangepast om de hematocriet beneden 45 % en het aantal trombocyten beneden  $400 \times 10^9/l$  te houden. Bij de meeste patiënten kan dit worden bereikt als hydroxycarbamide continu wordt toegediend in een gemiddelde dagelijkse dosis van 500 tot 1000 mg.

Als de hematocriet en het aantal trombocyten voldoende onder controle kunnen worden gehouden, mag de therapie voor onbepaalde tijd te worden voortgezet.

#### *Pediatrische patiënten*

Omdat deze aandoeningen bij kinderen zo zeldzaam zijn, zijn geen dosisregimes vastgesteld.

#### *Ouderen*

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van hydroxycarbamide en hebben mogelijk een lagere dosis nodig.

#### *Verminderde nier- en/of leverfunctie*

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Voor patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie is het niet mogelijk een aanbevolen dosis op te geven (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

De capsules worden heel ingeslikt en mogen niet in de mond uiteenvallen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. De behandeling moet worden onderbroken bij gebleken overgevoeligheid voor Hydroxyurea medac.
- Ernstige beenmergdepressie, leukocytopenie ( $< 2,5 \times 10^9$  leukocyten/l), trombocytopenie ( $< 100 \times 10^9$  trombocyten/l) of ernstige anemie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Hydroxycarbamide kan beenmergdepressie veroorzaken, waarvan leukopenie het eerste en tevens meest voorkomende signaal is. Trombocytopenie en anemie komen minder frequent voor en zijn zonder voorgaande leukopenie zeldzaam. Er moet regelmatig volledig bloedonderzoek plaatsvinden, onder meer bepaling van het hemoglobinegehalte, totale leukocytendifferentiatietellingen en het aantal trombocyten, ook nadat individueel de optimale dosis is vastgesteld. Het onderzoeksinterval wordt individueel bepaald maar bedraagt doorgaans een week. Als het aantal witte bloedcellen beneden  $2,5 \times 10^9/l$  daalt of het aantal trombocyten beneden  $100 \times 10^9/l$  daalt, moet de behandeling worden onderbroken totdat de tellingen significant stijgen en in de buurt van normale waarden komen (zie rubriek 4.2).

Bij gevallen van anemie voorafgaand aan of gedurende de behandeling kunnen rode bloedcellen, waar nodig, worden vervangen. In een vroeg stadium van een behandeling met hydroxycarbamide wordt vaak megaloblastische erythropoëse gezien die zelflimiterend is. De morfologische veranderingen lijken op pernicioze anemie, maar hangen niet samen met een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> of foliumzuur.

Er zijn gevallen gemeld van hemolytische anemie bij patiënten die worden behandeld met hydroxycarbamide voor myeloproliferatieve aandoeningen. De laboratoriumtesten van patiënten met ernstige anemie dienen te worden geëvalueerd op hemolyse. Indien de diagnose hemolytische anemie wordt vastgesteld, dient de behandeling met hydroxycarbamide te worden gestopt.

Tijdens de behandeling met Hydroxyurea medac moet frequent bloedonderzoek plaatsvinden, evenals controle van de lever- en nierfunctie. De ervaring bij patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie is beperkt. De behandeling van deze patiënten moet derhalve met grote zorg geschieden, vooral het begin van de behandeling.

Bij patiënten die langdurig met hydroxycarbamide worden behandeld vanwege myeloproliferatieve aandoeningen als polycythaemia vera en trombocytemie, kan secundaire leukemie optreden. Het is momenteel niet bekend in welke mate dit samenhangt met de onderliggende aandoening of de behandeling met hydroxycarbamide.

Er zijn meldingen van huidkanker bij patiënten die langdurig werden behandeld met hydroxycarbamide. Patiënten wordt aangeraden om de huid te beschermen tegen zonlicht. Daarnaast moeten patiënten zelf de huid inspecteren tijdens de behandeling en na stopzetting van de behandeling met hydroxycarbamide en ze moeten worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten tijdens routinematig geplande follow-upbezoeken.

Hydroxycarbamide kan pijnlijke beenulcera doen ontstaan die doorgaans moeilijk te behandelen zijn en het staken van de behandeling noodzakelijk maken. Stoppen van de behandeling met hydroxycarbamide leidt doorgaans tot een langzame resolutie van de ulcera die enkele weken kan duren.

Verschijnselen van cutane vasculitis waaronder ulcera en necrose zijn bij patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen gedurende therapie met hydroxycarbamide opgetreden. Het risico op cutane vasculitis is verhoogd bij patiënten die voorafgaand of gelijktijdig interferontherapie ontvingen. Vanwege de mogelijk ernstige klinische gevolgen van cutane vasculitis die bij patiënten met myeloproliferatieve ziekte zijn gemeld, moet hydroxycarbamide worden gestaakt indien ulcererende vasculitis opkomt en moet een behandeling met alternatieve cytoreductieve geneesmiddelen worden geïnitieerd zoals geïndiceerd.

Er is melding gemaakt van interstitiële longaandoeningen, waaronder longfibrose, longinfiltratie, pneumonitis en alveolitis/allergische alveolitis, bij patiënten die werden behandeld voor myeloproliferatieve neoplasmata, en deze aandoeningen kunnen samenhangen met een dodelijke afloop. Patiënten bij wie zich pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen ontwikkelen, moeten nauwkeurig worden gemonitord, onderzocht en behandeld. Directe stopzetting van de behandeling met hydroxycarbamide in combinatie met behandeling met corticosteroïden lijkt samen te hangen met vermindering van de pulmonaire symptomen (zie rubriek 4.8).

De mogelijkheid van een toename van urinezuur in serum, die leidt tot de ontwikkeling van jicht of, in het slechtste geval, urinezuurnefropathie, moet in gedachten worden gehouden bij patiënten die met hydroxycarbamide worden behandeld, in het bijzonder wanneer het wordt gebruikt met andere cytotoxische middelen. Het is daarom belangrijk om de urinezuurconcentratie regelmatig te controleren. Patiënten moet worden uitgelegd dat zij veel moeten drinken.

#### Interferentie met laboratoriumtests

Een gepubliceerde studie heeft stijgingen aangetoond van de laboratoriumwaarden van ureum, urinezuur (5 – 9%) en melkzuur (6 – 11%), gemeten door in-vitro enzymbepalingen, bij aanwezigheid van hydroxycarbamide (0,1 – 1 mM), hetgeen duidt op een analytische interferentie. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend.

De combinatie van hydroxycarbamide met nucleoside reverse transcriptase-remmers (NRTI) kan het risico van bijwerkingen van NRTI verhogen, zie ook rubriek 4.5.

Hydroxycarbamide kan genotoxisch zijn. Om deze reden wordt mannen geadviseerd om gedurende en ten minste 3 maanden na de behandeling een veilige anticonceptiemethode toe te passen. Mannen moeten tevens worden ingelicht over de mogelijkheid voorafgaand aan de behandeling sperma te laten opslaan.

Hydroxyurea medac mag niet worden toegediend aan patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's (zie rubriek 4.6).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Vaccinaties

Gelijktijdig gebruik van Hydroxyurea medac met een levend virusvaccin kan replicatie van het vaccivirus mogelijk maken en/of kan bepaalde bijwerkingen van het vaccivirus versterken, omdat normale afweermechanismen door hydroxycarbamide kunnen worden onderdrukt. Vaccinatie van een patiënt die Hydroxyurea medac gebruikt met een levend vaccin, kan leiden tot een ernstige infectie. De antistofreactie van de patiënt op vaccins kan verminderd zijn. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden na afloop van de behandeling en er moet eerst individueel specialistisch advies worden ingewonnen (zie rubriek 4.5).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Hydroxycarbamide moet zorgvuldig worden toegediend aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met cytotoxische middelen of radiotherapie ondergaan of in het verleden dergelijke behandelingen hebben gehad. In deze gevallen lopen patiënten een verhoogd risico op de ontwikkeling van beenmergdepressie, prikkeling van het maag-darmkanaal, en mucositis (ernstiger mate, grotere frequentie). Bovendien is verergering van het erytheem ten gevolge van vroegere of gelijktijdige radiotherapie mogelijk.

Onderzoek *in vitro* heeft aangetoond dat hydroxycarbamide het cytotoxische effect van zowel ara-C als fluoropyrimidines kan bevorderen.

Hydroxycarbamide kan de antiretrovirale activiteit van nucleoside reverse transcriptase-remmers zoals didanosine en stavudine vergroten. Hydroxycarbamide remt HIV DNA synthese en HIV replicatie door de hoeveelheid intracellulaire deoxynucleotiden te verlagen. Patiënten die in onderzoek ACTG 5025 met hydroxycarbamide in combinatie met didanosine, stavudine en indinavir werden behandeld, vertoonden een mediane afname van CD4-cellen van ongeveer 100/mm<sup>3</sup>. Hydroxycarbamide kan ook het risico van mogelijke bijwerkingen van nucleoside reverse transcriptase-remmers zoals hepatotoxiciteit, pancreatitis en perifere neuropathie verhogen (zie rubriek 4.8).

#### Vaccinaties

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige of fatale infecties bij gelijktijdig gebruik van levende vaccins. Levende vaccins worden niet aanbevolen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Hydroxycarbamide is mogelijk een sterk mutagene stof. Experimenteel onderzoek bij dieren met hydroxycarbamide wijst op een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen (zie rubriek 5.3). Hydroxyurea medac mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met hydroxycarbamide noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken vóór aanvang van en gedurende de behandeling met hydroxycarbamide.

Als tijdens de behandeling desondanks zwangerschap optreedt, moet de mogelijkheid van erfelijkheidsvoorlichting worden aangeboden. Hydroxycarbamide passeert de placenta.

### Borstvoeding

Hydroxyurea medac wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van hydroxycarbamide bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Hydroxyurea medac moet worden gestaakt, waarbij het belang van het geneesmiddel voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Hydroxycarbamide is mogelijk genotoxisch. Als de patiënt de wens heeft na de behandeling zwanger te geraken, wordt erfelijkheidsvoorlichting aanbevolen.

Mannen wordt geadviseerd om tijdens en ten minste 3 maanden na de behandeling een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Mannen moeten tevens worden ingelicht over de mogelijkheid voorafgaand aan de behandeling sperma te laten opslaan. De vruchtbaarheid van mannen kan worden beïnvloed door de behandeling. Omkeerbare oligo- en azoöpermie worden zeer vaak waargenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tijdens de behandeling met Hydroxyurea medac kan het reactievermogen geremd zijn. Hiermee moet rekening worden gehouden in situaties die verhoogde oplettendheid vereisen, bijvoorbeeld het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

## **4.8 Bijwerkingen**

De dosisbeperkende toxiciteit is beenmergdepressie. Gastro-intestinale bijwerkingen komen vaak voor maar vereisen zelden een dosisvermindering of beëindiging van de behandeling.

De onderstaande bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	<b>Zelden</b> Gangreen
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	<b>Vaak</b> Huidkanker (plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom)
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Beenmergdepressie, CD4-lymfocyten verlaagd, leukocytopenie, anemie, trombocytopenie  <b>Vaak</b> Megaloblastose  <b>Niet bekend</b> Hemolytische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	<b>Zelden</b> Overgevoeligheidsreactie

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	<p><b>Zeer vaak</b> Anorexia</p> <p><b>Zelden</b> Tumorlyssyndroom</p> <p><b>Niet bekend</b> Hyperkaliëmie</p>
<b>Psychische stoornissen</b>	<p><b>Vaak</b> Hallucinaties, desoriëntatie</p>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	<p><b>Vaak</b> Perifere neuropathie<sup>1</sup>, slaperigheid, neurologische stoornissen, waaronder hoofdpijn, duizeligheid en convulsie</p>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<p><b>Vaak</b> Longfibrose, longoedeem, acute pulmonale reacties bestaande uit diffuse pulmonale infiltraten, koorts en dyspnoe</p> <p><b>Niet bekend</b> Interstitiële longaandoeningen, pneumonitis, alveolitis, allergische alveolitis, hoest</p>
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	<p><b>Zeer vaak</b> Pancreatitis<sup>1</sup>, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, stomatitis, mucositis, ongemak van maag, dyspepsie, buikpijn, melena</p>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	<p><b>Vaak</b> Hepatotoxiciteit<sup>1</sup>, hogere leverenzymwaarden, cholestase, hepatitis</p> <p><b>Soms</b> Hogere bilirubinewaarde in bloed</p>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<p><b>Zeer vaak</b> Huidulcera (voornamelijk beenulcera), cutane vasculitis, pruritus, blauwpaarse papulae, op dermatomyositis lijkende huidveranderingen, alopecia, maculopapulaire huiduitslag, huidschilfering, huidatrofie, erytheem (bijv. erythema faciale, acraal erytheem), hyperpigmentatie van huid, aandoening van nagels (bijv. pigmentatie of atrofie van nagels)</p> <p><b>Soms</b> Actinische keratose</p> <p><b>Zeer zelden</b> Systemische en cutane lupus erythematosus</p> <p><b>Niet bekend</b> Droge huid</p>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	<p><b>Zeer vaak</b> Dysurie, tubulaire nierdisfunctie van voorbijgaande aard, wat vergezeld gaat van verhoogde waarden voor urinezuur, ureum en creatinine in bloed</p>

	<b>Zeer zelden</b> Nierfunctiestoornis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	<b>Zeer vaak</b> Azoöspermie, oligospermie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	<b>Zeer vaak</b> Geneesmiddelkoorts, asthenie, rillingen, malaise
<sup>1</sup> Fatale en niet-fatale pancreatitis en hepatotoxiciteit en ernstige perifere neuropathie zijn gemeld bij met HIV geïnfecteerde patiënten, die hydroxycarbamide in combinatie met antiretrovirale middelen, met name didanosine plus stavudine, ontvingen.	

#### Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Bij patiënten die langdurig met hydroxycarbamide worden behandeld vanwege myeloproliferatieve aandoeningen als polycythaemia vera en trombocytemie, kan secundaire leukemie optreden. Het is momenteel niet bekend in welke mate dit samenhangt met de onderliggende aandoening of de behandeling met hydroxycarbamide.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Tijdens de behandeling met hydroxycarbamide kan megaloblastose optreden die niet reageert op een behandeling met foliumzuur of vitamine B<sub>12</sub>.

De beenmergdepressie vermindert echter, zodra de behandeling wordt beëindigd.

Hydroxycarbamide kan de ijzerklaring in plasma en het ijzergebruik door erythrocyten verlagen. Het lijkt echter de levensduur van rode bloedcellen niet te wijzigen.

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Overgevoeligheidsreacties:* Hoge koorts (> 39 °C) waarvoor in sommige gevallen ziekenhuisopname vereist was, is gemeld gelijktijdig met manifestaties van het maagdarmsstelsel, de longen, het skeletspierstelsel, lever en gal, de huid, en het hart en de bloedvaten. Deze begonnen doorgaans binnen 6 weken na het starten met hydroxycarbamide en verdwenen snel na het staken van de behandeling. Bij herhaalde toediening trad koorts opnieuw op binnen 24 uur.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Er zijn gevallen van hyponatriëmie gemeld tijdens het postmarketingtoezicht.

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Ernstige maagklachten (misselijkheid, braken, anorexie) als gevolg van behandeling met hydroxycarbamide in combinatie met radiotherapie kunnen doorgaans onder controle worden gebracht door de toediening van hydroxycarbamide tijdelijk te onderbreken.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Hydroxycarbamide kan ontstekingen van slijmvliezen voortvloeiend uit radiotherapie verergeren. Het middel kan terugkeer van erytheem en hyperpigmentatie in eerder bestraald weefsel veroorzaken. Gedeeltelijk na jaren van langdurige onderhoudstherapie met hydroxycarbamide zijn erytheem, atrofie van de huid en nagels, huidschilfering, blauwpaarse papulae, alopecia, op dermatomyositis lijkende huidveranderingen, actinische keratose, huidulcera (voornamelijk beenulcera), cutane vasculitis, pruritus, hyperpigmentatie van huid en nagels en een droge huid beschreven.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Bij patiënten die hydroxycarbamide in doseringen enige malen hoger dan de aanbevolen dosering ontvingen zijn acute mucocutane symptomen beschreven. Tevens zijn beschreven: pijnlijkeheid, blauwpaars erytheem, oedeem van de handpalmen en voetzolen gevolgd door huidschilfering van handen en voeten, ernstige gegeneraliseerde hyperpigmentatie van de huid en stomatitis.

De onmiddellijke behandeling bestaat uit een maagspoeling gevolgd door ondersteunende zorg en bewaking van het hematopoëtisch systeem.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische stoffen, ATC-code: L01XX05

#### Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van hydroxycarbamide is niet bekend. Het belangrijkste effect van hydroxycarbamide lijkt een blokkering van het ribonucleotidereductasesysteem te zijn, waardoor de DNA-synthese wordt geremd. Cellulaire resistentie is doorgaans het gevolg van een toegenomen concentratie ribonucleotidereductase veroorzaakt door gen-amplificatie.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De farmacokinetische informatie is beperkt. Hydroxycarbamide wordt goed geresorbeerd en is na orale toediening volledig biologisch beschikbaar. Na orale toediening bereikt de plasmaconcentratie een piek na 0,5 tot 2 uur.

#### Distributie

Hydroxycarbamide passeert de bloed-liquorbarrière.

#### Biotransformatie

Eventuele metabolische omzetting van hydroxycarbamide bij de mens is niet grondig onderzocht.

#### Eliminatie

Hydroxycarbamide wordt gedeeltelijk geëlimineerd door uitscheiding via de nieren. De bijdrage van deze eliminatieroute aan de volledige eliminatie van hydroxycarbamide is onduidelijk omdat de fractie van de toegediende dosis die in de urine werd teruggevonden, varieerde van 9 tot 95%.



### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxiciteit na herhaalde dosering

Bij experimenteel onderzoek onder dieren zijn de volgende toxische effecten waargenomen: beschadiging van beenmerg, lymfoïde atrofie in de milt en degeneratieve veranderingen in het epitheel van de dunne en dikke darm. Er moet rekening worden gehouden met het risico op potentieel vergelijkbare effecten bij de mens.

#### Reproductietoxiciteit

De teratogeniteit van hydroxycarbamide is bij veel diersoorten aangetoond, onder meer de rat, muis en het konijn. Er is grote variatie in teratogene effecten, van het afsterven van een hoog percentage van de embryo's tot misvorming van ledematen, zenuwdefecten en zelfs gedragseffecten. Daarnaast tast hydroxycarbamide bij herhaalde toediening aan muizen de spermatogenese en motiliteit van het sperma aan.

#### Genotoxiciteit

Hydroxycarbamide toonde in de gangbare onderzoekssystemen genotoxische eigenschappen.

#### Carcinogeniteit

De preklinische informatie omtrent het carcinogeen potentieel van hydroxycarbamide is beperkt. Uit een onderzoek van 12 maanden naar het voorkomen van longtumoren bij muizen bleek geen carcinogeen potentieel van hydroxycarbamide.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Inhoud capsule: calciumcitraat, dinatriumcitraat, magnesiumstearaat, lactose (monohydraat)  
Capsuleomhulsel: titaandioxide (E 171), gelatine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De capsules zijn verpakt in blisterverpakkingen van Al en PVC/PVDC, opaak gemaakt met titaandioxide.

Verkrijgbare verpakkingsgrootten: 50 en 100 capsules.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De verwerking en verwijdering van geneesmiddelen tegen maligne aandoeningen moet overeenkomstig lokale voorschriften plaatsvinden.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 25876

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 oktober 2003  
Datum van laatste verlenging: 06 februari 2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 15 december 2021