

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hydrea 500 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*En kapsel innehåller:* Hydroxikarbamid (hydroxiurea) 500 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktosmonohydrat 42,2 mg/kapsel.

Natrium 11,67 mg/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

Tvådelad ogenomskinlig gelatinkapsel med rosa underdel och grön överdel. Kapseln är märkt ”CHP 500” i svart färg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Myeloproliferativa tillstånd, t ex kronisk myeloisk leukemi (förbehandlingsfas och palliativ behandling), patienter med polycytæmia vera och essentiell trombocytos med en hög risk för tromboemboliska komplikationer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doser över 1000 mg/dygn bör delas upp i två doseringstillfällen. Den terapeutiska effekten kan bedömas efter 6 veckors behandling. Behandlingen bör avbrytas om leukocyttantalet sjunker under  $2,5 \times 10^9/l$  eller trombocytantalet underskrider  $50 \times 10^9/l$ . I sådana fall bör blodbilden återigen kontrolleras efter 3 dagar och behandlingen återupptas om blodbilden blivit acceptabel. Den hematologiska återhämtningen är i regel snabb.

*Kronisk myeloisk leukemi:* Rekommenderad initialdosering är 40 mg/kg kroppsvikt dagligen, med dosreduktion hos patienter med trombocytopeni (trombocyter  $<100 \times 10^9/l$ ). Blodbilden bör kontrolleras 3 gånger per vecka. Doseringen bör reduceras till 20 mg/kg/dag om leukocyterna sjunker under  $20 \times 10^9/l$ . Därpå följande dosering ska individualiseras i enlighet med patientens terapi svar. Ytterligare dosreduktion erfordras om antalet leukocyter sjunker under  $10 \times 10^9/l$ . Behandlingen måste avbrytas om antalet leukocyter sjunker under  $5 \times 10^9/l$ . Målsättningen med behandlingen är ett leukocytantal mellan  $5 \times 10^9/l$  och  $15 \times 10^9/l$ . Anemi, även svår sådan, kan hanteras under pågående behandling genom dosjustering.

*Polycytæmia vera:* Initial dosering är 30 mg/kg kroppsvikt dagligen i 1 vecka. Därefter ges 15 mg/kg/dag, med modifiering efter hand för eventuell trombocytopeni eller stegvis dosökning i steg om 5 mg/kg/dag tills dess att tillfredsställande kontroll av hematokrit erhållits. Underhållsdoseringen är 500-1000 mg/dag, även om vissa patienters symtom kan hållas under kontroll med så låga doser

som 1000-1500 mg per vecka. Behandlingen bör fortgå tills vidare. Fullständig kontroll av blodbilden erfordras var 6-8:e vecka.

*Essentiell trombocytos:* Initial dosering är 15 mg/kg kroppsvikt dagligen. Doseringen justeras därefter till att bibehålla ett trombocytantal lägre än  $600 \times 10^9/l$  utan att antalet leukocyter tillåts sjunka under  $4 \times 10^9/l$ . Behandling med Hydrea ska fortsätta så länge trombocytvärdet och/eller antalet leukocyter kan kontrolleras och det inte finns några tecken på resistens eller intolerans.

*Dosering vid nedsatt njurfunktion:* Eftersom hydroxikarbamid delvis elimineras via renal utsöndring, bör dosreduktion av Hydrea övervägas. Noggrann uppföljning av patientens hematologiska parametrar tillrådes (se avsnitt 4.4).

*Dosering vid nedsatt leverfunktion:* Doseringsrekommendation kan ej ges. Noggrann uppföljning av patientens hematologiska parametrar tillrådes (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av Hydrea med andra myelosuppressiva läkemedel kan nödvändiggöra dosjusteringar (se även avsnitt 4.5).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

#### Administreringssätt

Kapslarna sväljes hela.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med hydroxikarbamid bör inledas av eller i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Under behandlingen är regelbunden kontroll av blodvärden, lever- och njurfunktion nödvändig. Erfarenheten från behandling av patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion är begränsad och försiktighet bör därför iaktas, speciellt i början av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Behandling med hydroxikarbamid bör ej påbörjas om benmärgsfunktionen är nedsatt. Hydroxikarbamid kan ge upphov till benmärgshämning; leukopeni är i regel dess först uppträdande och vanligaste manifestation. Trombocytopeni och anemi förekommer mindre ofta och ses sällan utan föregående leukopeni. Benmärgshämning är mera sannolik hos patienter som tidigare erhållit radioterapi eller cytostatika; hydroxikarbamid bör användas med försiktighet hos dessa patienter. Återhämtning från myelosuppressionen är snabb då behandlingen avbrytes.

Svår anemi ska korrigeras innan behandling med hydroxikarbamid påbörjas.

Fall av hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxikarbamid för myeloproliferativa sjukdomar. Om patienter utvecklar svår anemi ska laboratorieprover utvärderas beträffande hemolys. Om hemolytisk anemi fastställs ska hydroxikarbamid sättas ut.

*Andningsvägssjukdomar:* Interstitiell lungsjukdom, inklusive lungfibros, lunginfiltration, pneumonit och alveolit/allergisk alveolit har rapporterats hos patienter som behandlas för myeloproliferativ tumör och kan förknippas med dödlig utgång. Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra andningsvägssymtom ska noggrant övervakas, utredas och behandlas. Att omedelbart avbryta behandlingen med hydroxikarbamid och inleda behandling med kortikosteroider verkar avhjälpa lungproblemen (se avsnitt 4.8).

*Erythrocyt-anomalier:* Självbegränsande megaloblastisk erythropoes ses ofta i inledningsskedet av behandling med hydroxikarbamid. Den morfologiska förändringen liknar den som ses vid pernicios anemi, men är ej relaterad till brist på vitamin B<sub>12</sub> eller folsyra. Makrocytosen kan maskera eventuell samtidigt uppstående folsyrabrist och därför rekommenderas regelbunden kontroll av folsyranivån. Hydroxikarbamid kan även minska clearance av plasmajärn och reducera järnupptaget i erythrocyterna, men förefaller ej förändra erythrocyternas överlevnadstid.

Patienter som tidigare erhållit strålbehandling kan få exacerbation av strålningsserytem när hydroxikarbamid ges.

Äldre patienter kan vara mera känsliga för effekterna av hydroxikarbamid och kan behöva behandlas med lägre dosering.

Sekundär leukemi har rapporterats hos patienter som erhållit långtidsbehandling med hydroxikarbamid för myeloproliferativa sjukdomar, såsom polycytemia vera och trombocytemi. Det är okänt huruvida denna leukemogena effekt är sekundär till hydroxikarbamid eller förknippad med patientens underliggande sjukdom.

Hudcancer har rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med hydroxikarbamid. Patienterna ska instrueras att skydda huden från solexponering. Patienterna ska också utföra egenkontroller av huden under behandling med hydroxikarbamid och efter att behandlingen har avbrutits. De ska även screenas för sekundära maligniteter i samband med regelbundna uppföljningsbesök. Överväg annan behandling om hudcancer eller skivepiteldysplasi diagnostiseras. I dessa fall ska den dermatologiska uppföljningen fortsätta även efter avslutad behandling med hydroxikarbamid.

Samtidig behandling med hydroxikarbamid och levande vaccin kan potentiella replikationen av vaccinviruset och/eller öka biverkningarna av vaccinet eftersom de normala försvarsmekanismerna kan vara nedsatta av hydroxikarbamid. Vaccination med levande vaccin kan orsaka kraftig infektion hos patienter som behandlas med hydroxikarbamid. Patientens antikroppssvar på vaccinet kan vara nedsatt. Undvik helst användning av levande vacciner och inhämta gärna råd från specialist. Se avsnitt 4.5.

Kutan vaskulär toxicitet inklusive vaskulit med ulcerationer och gangrän har förekommit hos patienter med myeloproliferativa sjukdomar under terapi med hydroxikarbamid. Vaskulär toxicitet rapporterades oftare hos patienter under behandling med eller som tidigare behandlats med interferon. På grund av att kutan vaskulit med ulcerationer kan medföra allvarliga kliniska risker hos patienter med myeloproliferativ sjukdom bör hydroxikarbamid utsättas om sådana reaktioner uppkommer och alternativa cytoreduktiva läkemedel insätts vid behov.

Patienten bör uppmanas att upprätthålla ett adekvat vätskeintag.

Uttalad irriterad mage såsom illamående, kräkningar och anorexi beroende på kombinationsbehandling, kan vanligtvis kontrolleras genom avbrott i behandlingen med Hydreia.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 11,67 mg natrium per kapsel, motsvarande 0,6 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning av hydroxikarbamid och andra myelosuppressiva medel eller strålbehandling kan öka sannolikheten för benmärgshämning eller andra biverkningar.

Eftersom hydroxikarbamid kan öka plasmakoncentrationen av urinsyra kan dosjustering av urikosuriska läkemedel bli nödvändig.

Det föreligger en ökad risk för dödlig infektion vid samtidig behandling med levande vacciner och hydroxikarbamid. Levande vacciner rekommenderas inte till immunsupprimerade patienter. Se avsnitt 4.4.

*In vitro* studier har påvisat en väsentlig ökning i den cytotoxiska effekten av cytarabin i odlade celler som behandlats med hydroxikarbamid. Huruvida denna interaktion kan leda till synergistisk toxicitet i den kliniska situationen eller ger upphov till behov av justering av cytarabindoseringen har ej fastställts.

En publicerad studie visade förhöjda laboratorievärden av urinämne, urinsyra (5-9 %) och mjölksyra (6-11 %) i närvaro av hydroxikarbamid (0,1-1 mM), när nivåerna bestämdes med enzymatiska analysmetoder *in vitro*, vilket indikerar analytisk interaktion. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd.

Patienter som till följd av hiv-1-infektion behandlas med didanosin, med eller utan stavudin, löper ökad risk att utveckla levertoxicitet, leversvikt, (fatal eller icke-fatal) pankreatit och perifer neuropati om de samtidigt behandlas med hydroxikarbamid. Leverpåverkan med fatal utgång har oftast rapporterats för patienter som behandlats med en kombination av hydroxikarbamid, didanosin och stavudine. Denna kombination bör undvikas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Hydroxikarbamid kan ge skadliga effekter på fostret vid administrering till gravida kvinnor. Hydroxikarbamid har påvisats vara en stark teratogen hos djur i ett stort antal djurmodeller. Missbildningar har observerats hos avkomman till kanin och råtta som erhållit doser motsvarande en tredjedel respektive två gånger den maximala terapeutiska dosen till människa. Adekvata och välkontrollerade studier med gravida kvinnor saknas. Om Hydrea används under graviditet eller patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel bör hon upplysas om de potentiella riskerna för fostret. Patienter i fertil ålder bör anmodas att undvika att bli gravida under behandling med Hydrea (se "Fertilitet").

##### Amning

Hydroxikarbamid utsöndras i människans modersmjölk. Mot bakgrund av risken för allvarliga bieffekter hos det diande barnet, bör ställningstagande göras huruvida amningen eller behandlingen med Hydrea ska avbrytas, med beaktande av moderns behov av behandlingen.

##### Fertilitet

Azoospermi eller oligospermi, ibland reversibel, har observerats hos män. Innan behandling påbörjas bör manliga patienter informeras om möjligheten att bevara spermier. Vid höga dosnivåer har hydroxikarbamid givit upphov till aspermatogenes hos råtta. Hos hund har reversibel aspermatogenes noterats vid höga dosnivåer.

Hydroxikarbamid kan vara genotoxiskt. Män som behandlas rekommenderas att använda säkra preventivmedel under och i minst tre månader efter avslutad behandling. Fertila kvinnor ska rådas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling. Läkemedel som påverkar DNA-syntesen, såsom hydroxikarbamid, är potentiellt mutagena och detta bör beaktas före administrering till manliga och kvinnliga patienter som överväger konception.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Effekten av Hydrea på förmågan till bilkörning eller hantering av maskiner har ej studerats. Eftersom hydroxikarbamid kan ge upphov till dåsighet och andra neurologiska effekter (se avsnitt 4.8) kan reaktionsförmågan bli nedsatt.

#### 4.8 Biverkningar

Benmärgshämning utgör dosbegränsande toxicitet. Gastrointestinala biverkningar är vanliga, men motiverar sällan dosreduktion eller behandlingsavbrott.

Nedan listade biverkningar baseras delvis på en kumulativ databas på 625 patienter, som erhållit hydroxikarbamid som singel-terapi i kliniska studier, samt delvis på spontana rapporter efter marknadsföringen där frekvensen inte kan bedömas.

Frekvensen definieras enligt följande vedertagna sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	<i>Vanliga:</i> hudcancer
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Mycket vanliga:</i> benmärgshämning, minskning av CD4 lymfocyter, leukopeni, trombocytopeni, anemi <i>Ingen känd frekvens:</i> hemolytisk anemi
<i>Metabolism och nutrition</i>	<i>Mycket vanliga:</i> anorexi <i>Sällsynta:</i> tumörlyssyndrom
<i>Psykiska störningar</i>	<i>Vanliga:</i> desorientering, hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>Vanliga:</i> konvulsioner, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati, dåsighet
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<i>Vanliga:</i> pulmonell fibros, lunginfiltration, dyspné <i>Ingen känd frekvens:</i> interstitiell lungsjukdom, pneumonit, alveolit, allergisk alveolit, hosta
<i>Magtarmkanalen</i>	<i>Mycket vanliga:</i> pankreatit (inklusive med dödlig utgång), illamående, kräkningar, diarré, stomatit, förstoppning, dyspepsi, magirritation, mukositis
<i>Lever och gallvägar</i>	<i>Vanliga:</i> hepatotoxicitet, förhöjda nivåer av leverenzymmer, kolestas, hepatit
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	<i>Ingen känd frekvens:</i> systemisk lupus erythematosus
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<i>Mycket vanliga:</i> utslag, alopeci, kutan vaskulit (vaskulit med ulcerationer), makulopapulärt hudutslag, dermatomyositis, erytem (facial eller perifer), papulärt utslag, hudexfoliation, hudsår, hudhyperpigmentering, hudatrofi, nageldystrofi <i>Sällsynta:</i> gangrän <i>Ingen känd frekvens:</i> nagelpigmentering, kutan lupus erythematosus
<i>Njurar och urinvägar</i>	<i>Mycket vanliga:</i> förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin, ökad mängd urinsyra i blodet, dysuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	<i>Mycket vanliga:</i> azoospermi, oligospermi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	<i>Mycket vanliga:</i> feber, köldrysningar, asteni, sjukdomskänsla <i>Ingen känd frekvens:</i> läkemedelsinducerad feber

Beskrivning av utvalda biverkningar

*Pankreatit, hepatotoxicitet, och perifer neuropati:* Letal och icke-letal pankreatit och hepatotoxicitet, och svår perifer neuropati har inträffat hos hiv-infekterade patienter under behandling med hydroxikarbamid i kombination med antiretrovirala läkemedel, speciellt didanosin och stavudin. Patienter behandlade med hydroxikarbamid i kombination med didanosin, stavudin och indinavir i studie ACTG 5025 uppvisade i median en nedgång i CD4-celler på ca 100/mm<sup>3</sup>.

*Exacerbation av strålningserytem:* Patienter som tidigare erhållit strålbehandling kan få exacerbation av strålningserytem när hydroxikarbamid ges. Kombination av hydroxikarbamid och strålbehandling kan förstärka vissa biverkningar som är vanliga vid enbart strålbehandling, t ex magbesvär och mukositis.

*Kutan vaskulär toxicitet:* Kutan vaskulär toxicitet inklusive vaskulit med ulcerationer och gangrän har förekommit hos patienter med myeloproliferativa sjukdomar under behandling med hydroxikarbamid. Vaskulär toxicitet rapporterades oftast hos patienter under behandling med eller som tidigare behandlats med interferon (se avsnitt 4.4).

*Läkemedelsinducerad feber:* Hög feber (> 39 °C) som i vissa fall kräver inläggning på sjukhus har rapporterats i samband med gastrointestinala, pulmonära, muskuloskeletala, dermatologiska eller kardiovaskulära symtom samt symtom i lever- och gallvägar. Febern började i allmänhet inom 6 veckor efter att behandlingen påbörjats och försvann snabbt efter att behandlingen med hydroxikarbamid avslutades. Vid administrering på nytt återkom febern inom 24 timmar. Feber utan andra symtom har också rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Akut mukokutan toxicitet har rapporterats hos patienter som erhållit hydroxikarbamid i doser flerfallt högre än de terapeutiska. Ömhet, med violett erytem och ödem, i handflator och fotsulor följt av hudavflagning på händer och fötter, liksom svår, generaliserad hyperpigmentation i huden samt stomatit har även observerats.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX05

#### Verkningsmekanism

*Neoplastiska sjukdomar:* Den precisa verkningsmekanismen med vilken hydroxikarbamid utövar sin antineoplastiska effekt är okänd. Olika studier i odlade celler, med råttor och hos människor stödjer hypotesen att hydroxikarbamid ger upphov till en omedelbar hämning av DNA-syntesen genom att fungera som en hämmare av ribonukleotidreduktas, utan att interferera med syntesen av ribonukleinsyra eller protein.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Den farmakokinetiska informationen är mycket begränsad. Efter peroral dosering uppnås maximal plasmakoncentration inom 0,5 till 2 timmar. Hydroxikarbamid elimineras delvis via renal utsöndring. Bidraget av denna eliminationsväg till den totala eliminationen av hydroxikarbamid är oklart, då mycket varierande fraktioner av given dos återfunnits i urinen (9-95 %). Förekomsten av metabolism har ej studerats hos människa. Hydroxikarbamid passerar blod-hjärnbarriären.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hydroxikarbamid är gentoxiskt och förmodas även vara carcinogent över artgränserna, vilket implicerar en carcinogen risk för människa. Läkemedel som påverkar DNA-syntesen, såsom hydroxikarbamid, kan vara potentiellt mutagena.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapsels innehåll*

Laktosmonohydrat  
Vattenfri dinatriumfosfat  
Vattenfri citronsyra  
Magnesiumstearat

#### *Kapselhölje*

Gelatin  
Erytrosin (E127)  
Indigokarmin (E132)  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)

#### *Tryckfärg (Opacode S-1-277002)*

Shellack  
Svart järnoxid (E172)  
Propylenglykol (E1520)  
Koncentrerad ammoniak (E527)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 st, glasburk

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Procedurer för korrekt hantering av cytostatika bör följas. Håll Hydrea borta från barn och husdjur. Personer som inte behandlas med Hydrea ska inte exponeras för produkten. Cytostatika måste alltid

hanteras med försiktighet. Vidtag alltid åtgärder för att förhindra exponering t.ex. genom att använda handskar och att tvätta händerna med tvål och vatten efter varje hantering av sådana produkter.

Utspillt pulver ska omedelbart torkas upp med en fuktig engångshandduk. Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

14286

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1999-01-14

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-01-14

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-07-17