

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Hydroxyurea medac 500 mg kapsel, hård

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 500 mg hydroxikarbamid.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 25 mg laktosmonohydrat per kapsel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel)

Vita kapslar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk eller accelererad fas av sjukdomen.

Behandling av patienter med essentiell trombocytemi eller polycytemia vera med hög risk för tromboemboliska komplikationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen får endast ges av läkare med erfarenhet av onkologi eller hematologi. Doserna är baserade på patientens verkliga eller idealiska kroppsvikt, beroende på vilken som är lägst.

Vid KML ges hydroxikarbamid vanligen med en begynnelsesdos på 40 mg/kg dagligen, beroende på antal vita blodkroppar. Dosen minskas med 50 % (20 mg/kg dagligen) om antalet vita blodkroppar har fallit under $20 \times 10^9/l$. Dosen regleras sedan individuellt för att hålla antalet vita blodkroppar vid $5 - 10 \times 10^9/l$. Hydroxikarbamid-dosen bör minskas om antalet vita blodkroppar faller under $5 \times 10^9/l$ och ökas om antal vita blodkroppar $> 10 \times 10^9/l$ observeras. Om antalet vita blodkroppar faller under $2,5 \times 10^9/l$, eller antalet blodplättar under $100 \times 10^9/l$, bör behandlingen avbrytas tills värdena ökar väsentligt mot det normala.

En adekvat försöksperiod för att bestämma den antineoplastiska effekten av Hydroxyurea medac är sex veckor. Behandlingen bör avbrytas på obestämd tid vid tydlig progression av sjukdomen. Om en signifikant klinisk respons observeras kan behandlingen fortsätta på obestämd tid.

Vid essentiell trombocytomi ges hydroxikarbamid vanligen med en begynnelsesdos på 15 mg/kg/dag med justering av dosen för att bibehålla antalet blodplättar under $600 \times 10^9/l$, utan att antalet vita blodkroppar sjunker till under $4 \times 10^9/l$.

Vid polycytomia vera bör hydroxikarbamid ges med en begynnelsesdos 15 – 20 mg/kg/dag. Hydroxikarbamid dosen bör justeras individuellt för att bibehålla hematokritvärdet under 45 % och antalet blodplättar under $400 \times 10^9/l$. För de flesta patienter kan detta uppnås genom att hydroxikarbamid kontinuerligt ges med en genomsnittlig daglig dos på 500 till 1000 mg.

Om hematokritvärdet och antalet blodplättar kan kontrolleras på ett tillfredsställande sätt kan behandlingen fortsättas på obestämd tid.

Pediatrik population

Dessa tillstånd är sällsynta hos barn och därför har inte någon dosregim fastställts.

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för hydroxikarbamid och kan kräva lägre dos.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Inga data finns tillgängliga. Dosrekommendationer kan ej ges för patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Kapslarna skall sväljas hela och får inte lösas upp i munnen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Behandlingen bör avbrytas om överkänslighet mot Hydroxyurea medac uppstår.
- Allvarlig benmärgsdepression, leukocytopeni ($< 2,5 \times 10^9$ leukocyter/l), trombocytopeni ($< 100 \times 10^9$ blodplättar/l) eller svår anemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologiska toxiciteter

Hydroxikarbamid kan orsaka benmärgsdepression med leukopeni som första och vanligast förekommande tecken. Trombocytopeni och anemi är mindre vanligt och sällsynt utan föregående leukopeni. Fullständig blodstatus inklusive bestämning av hemoglobinnivån, totala leukocytantalet och blodplättar bör göras regelbundet, även efter att individuell optimal dos har fastställts. Kontrollintervallet bör individualiseras, men normalt är en gång i veckan. Om antalet vita blodkroppar faller till under $2,5 \times 10^9/l$ eller blodplättarnas antal faller under $100 \times 10^9/l$ bör behandlingen avbrytas tills antalet ökar signifikant mot det normala (se avsnitt 4.2).

Vid anemi före eller under pågående behandling kan röda blodkroppar transfunderas vid behov. Megaloblastisk erytropoes som är självbegränsande, observeras ofta tidigt i behandlingen med hydroxikarbamid. De morfologiska förändringarna liknar pernicios anemi, men är inte relaterade till B₁₂ eller folsyrebrist. 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.

Övervakning under behandling

Under behandling med Hydroxyurea medac bör lever- och njurfunktion regelbundet kontrolleras. Erfarenheten är begränsad hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Därför bör speciell försiktighet iakttas när det gäller dessa patienter, särskilt i början av behandlingen.

Sekundär leukemi

Hos patienter som får långvarig behandling med hydroxikarbamid för myeloisk proliferation, såsom polycytemia vera och trombocytemi, kan sekundär leukemi utvecklas. I vilken utsträckning detta härrör från den underliggande sjukdomen eller beror på behandlingen med hydroxikarbamid är för närvarande okänt.

Hudcancer

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.

Bensår

Hydroxikarbamid kan medföra smärtsamma bensår, vilka vanligen är svåra att behandla och som kräver att behandlingen upphör. Avbrytande av behandlingen med hydroxikarbamid leder vanligen till en långsam läkning av såren på några veckor.

Vaskulär toxicitet

Kutan vaskulär toxicitet, inklusive vaskulära ulcerationer och gangrän, har förekommit hos patienter med myeloproliferativa störningar under behandling med hydroxikarbamid. Risken för vaskulär toxicitet ökar hos patienter som tidigare behandlats med eller får samtidig behandling med interferon. På grund av de potentiellt allvarliga kliniska konsekvenser för de kutana vaskulära sår som rapporterats hos patienter med myeloproliferativa störningar bör hydroxikarbamid sättas ut om kutana vaskulära ulcerationer utvecklas och behandling med alternativa cytoreduktiva läkemedel sättas in enligt indikation.

Interstitiell lungsjukdom

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).

Ökad halt av urinsyra i serum

Risken för ökad halt av urinsyra i serum, med utveckling av gikt eller i värsta fall urinsyranefropati, ska tas i åtanke hos patienter som behandlas med hydroxikarbamid, särskilt vid användning tillsammans med andra cytotoxiska substanser. Det är därför viktigt att regelbundet kontrollera urinsyranivåerna. Patienten ska instrueras att dricka rikligt med vätska.

Interferens med laborietester

En publicerad studie har visat förhöjda laborievärden för urea, urinsyra (5–9 %) och mjölksyra (6–11 %), uppmätta genom enzymatiska analyser *in vitro*, i närvaro av hydroxikarbamid (0,1–1 mM), vilket tyder på analytisk interferens. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd.

Interferens med system för kontinuerlig glukosmätning (CGM)

Hydroxikarbamid kan påverka och ge felaktigt för höga sensorglukosvärden från vissa CGM-system. Det kan leda till hypoglykemi om CGM-värdena används för att dosera insulin.

Om CGM-system ska användas samtidigt med hydroxikarbamidbehandling, ska du rådgöra med den som förskrivit CGM om behovet av att överväga alternativa metoder för glukosmätning.

Hämmare av omvänt transkriptas

Om hydroxikarbamid kombineras med nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas (NRTI) kan risken för biverkningar av NRTI öka, se även avsnitt 4.5.

Fertilitet

Hydroxikarbamid kan ge fosterskador. Därför ska kvinnor i fertil ålder använda effektiva preventivmedel medan de behandlas med hydroxikarbamid och i 6 månader efter avslutad behandling. Män som genomgår behandling rekommenderas att använda säkra preventivmedel under 3 månader efter behandlingen. De bör informeras om möjligheten att donera spermier före behandlingen.

Hydroxyurea medac bör inte ges till patienter som är gravida eller till mödrar som ammar, om inte nytta för modern bedöms vara större än eventuella risker för fostret (se avsnitt 4.6).

Laktos

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

Vaccinationer

Samtidig användning av Hydroxyurea medac och vaccin med levande virus kan förstärka replikationen av vaccinviruset och/eller kan öka vissa av vaccinvirusets biverkningar eftersom hydroxikarbamid kan hämma normala försvarsmekanismer. Vaccination med ett levande vaccin av en patient som tar Hydroxyurea medac kan leda till allvarlig infektion. Patientens antikroppssvar på vacciner kan minska. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling och i minst sex månader efter avslutad behandling och individuell rådgivning hos specialist (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hydroxikarbamid bör ges med försiktighet till patienter med tidigare eller samtidig strålbehandling eller cytostatikabehandling. I dessa fall löper patienter en ökad risk att utveckla benmärgsdepression, gastrisk irritation och mukositis (svårare, högre frekvens). Vidare kan ett förvärrande av hudrodnad orsakad av tidigare eller samtidig strålbehandling förekomma.

In vitro-undersökningar har visat hydroxikarbamids förmåga att förstärka cytotoxiciteten hos både ara-C och fluoropyrimidiner.

Hydroxikarbamid kan förstärka den antiretrovirala aktiviteten hos nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas såsom didanosin och stavudin. Hydroxikarbamid hämmar HIV-DNA-syntes och HIV-replikation genom att minska mängden intracellulära deoxynukleotider. Patienter som behandlades med hydroxikarbamid i kombination med didanosin, stavudin och indinavir i studien ACTG 5025 visade en medianminskning av CD4-celler på cirka 100/mm³. Dessutom kan

hydroxikarbamid öka potentiella biverkningar av NRTI såsom hepatotoxicitet, pankreatit och perifer neuropati (se avsnitt 4.8).

Vaccinationer

Det finns en ökad risk för allvarliga eller dödliga infektioner vid samtidig användning av levande vacciner. Levande vacciner rekommenderas inte för immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av den genotoxiska potentialen hos hydroxikarbamid (se avsnitt 5.3) bör kvinnor i fertil ålder använda effektiv preventivmetod medan de behandlas med hydroxikarbamid och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och att inte skaffa barn medan de får hydroxikarbamid och under 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Hydroxikarbamid kan vara en potent mutagen. Djurstudier med hydroxikarbamid indikerade en ökad förekomst av fosterskador (se avsnitt 5.3). Hydroxyurea medac skall användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med hydroxikarbamid.

Om graviditet inträffar under behandlingen bör genetisk rådgivning erbjudas.

Hydroxikarbamid passerar placenta.

Amning

Hydroxyurea medac utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar av hydroxikarbamid hos ammade spädbarn måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Hydroxyurea medac efter att hänsyn har tagits till hur viktig behandlingen är för kvinnan.

Fertilitet

Hydroxikarbamid kan ge fosterskador, därför rekommenderas genetisk rådgivning om en patient avser skaffa barn efter behandling med hydroxikarbamid. Män bör informeras om möjligheten att frysa ned spermier före behandlingen. Fertiliteten hos män kan påverkas av behandlingen. Reversibel oligo- och azoospermi observeras mycket ofta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Reaktionsförmågan kan vara nedsatt under behandling med Hydroxyurea medac. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet behövs, t.ex. vid bilkörning och användande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Benmärgsdepression är den dosbegränsande toxiciteten. Gastrointestinala biverkningar är vanliga, men kräver sällan en sänkning av dosen eller upphörande med behandlingen.

Biverkningsfrekvenserna kategoriseras enligt följande: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	Sällsynta Gangrän
Neoplasier, benigna och maligna (samt cystor och polyper)	Vanliga Hudcancer (skivepitelcancer, basalcellskarcinom)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Benmärgsdepression, minskat antal CD4-lymfocyter, leukocytopeni, anemi, trombocytopeni Vanliga Megaloblaster Ingen känd frekvens Hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Anorexi Sällsynta Tumörllyssyndrom Ingen känd frekvens Hyperkalemi
Psykiska störningar	Vanliga Hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Perifer neuropati ¹ , somnolens, neurologiska rubbningar inklusive huvudvärk, yrsel och kramper
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga Lungfibros, lungödem, akuta lungreaktioner bestående av diffusa förändringar i lungvävnad p.g.a. infiltration, feber och dyspné Ingen känd frekvens Interstitiell lungsjukdom, pneumonit, alveolit, allaergisk alveolit, hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Pankreatit ¹ , illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, stomatit, mukosit, magbesvär, dyspepsi, buksmärta, melena Ingen känd frekvens Gastrointestinala sår
Lever och gallvägar	Vanliga Hepatotoxicitet ¹ , förhöjda leverenzymmer, kolestas, hepatit Mindre vanliga Förhöjt bilirubin i blodet

Hud och subkutan vävnad	<p>Mycket vanliga Hudsår (särskilt bensår), kutan vaskulit, klåda, violetta papler, dermatomyosit-liknande hudförändringar, alopeci, makulopapulösa utslag, hudfjällning, hudatrofi, erytem (t.ex. ansiktserytem, akralt erytem), hyperpigmentering av hud, nagelpåverkan (t.ex. nagelpigmentering, nagelatrofi)</p> <p>Mindre vanliga Aktinisk keratos</p> <p>Mycket sällsynta Systemisk och kutan lupus erythematosus</p> <p>Ingen känd frekvens Torr hud</p>
Njurar och urinvägar	<p>Mycket vanliga Dysuri, övergående nedsättning av njurarnas tubulära funktion åtföljd av förhöjd nivå av urinsyra, urea och kreatinin i blodet</p> <p>Mycket sällsynta Försämrad njurfunktion</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<p>Mycket vanliga Azoospermi, oligospermi</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p>Mycket vanliga Läkemedelsfeber, asteni, frossa, sjukdomskänsla</p>
<p>¹Fatal och icke-fatal pankreatit och hepatotoxicitet och allvarlig perifer neuropati har rapporterats hos HIV-infekterade patienter som fick hydroxikarbamid i kombination med antiretrovirala medel, särskilt didanosin och stavudin.</p>	

Benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Hos patienter som får långvarig behandling med hydroxikarbamid för myeloproliferativa störningar såsom polycytemi vera och trombocytomi kan sekundär leukemi utvecklas. I vilken utsträckning detta härrör från den underliggande sjukdomen eller beror på behandlingen med hydroxikarbamid är för närvarande okänt.

Blodet och lymfsystemet

Under behandlingen med hydroxikarbamid kan megaloblastos uppstå som inte svarar på behandling med folsyra eller B₁₂.

Benmärgsdepression avtar emellertid när behandlingen avbryts.

Hydroxikarbamid kan reducera plasmaclearance av järn och erytrocyternas järnutnyttjande. Det förefaller dock inte förändra de röda blodkropparnas överlevnadstid.

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner: Hög feber (>39 °C) som i vissa fall har krävt sjukhusvård har rapporterats samtidigt med gastrointestinala, pulmonella, muskuloskeletala, hepatobiliära, dermatologiska eller kardiovaskulära manifestationer. Febern debuterade inom 6 veckor från insättning och avklingade snabbt efter utsättning av hydroxikarbamid. Vid återinsättning återkom febern inom 24 timmar.

Metabolism och nutrition

Fall av hyponatremi har observerats under lansering.

Magtarmkanalen

Svår gastritisk stress (illamående, kräkning, anorexi) beroende på en kombination av hydroxikarbamid och strålbehandling kan vanligtvis kontrolleras genom att tillfälligt avbryta behandlingen med hydroxikarbamid.

Hud och subkutan vävnad

Hydroxikarbamid kan förvärra inflammation i slemhinnor efter bestrålning. Det kan orsaka att rodnad och hyperpigmentering kan återuppträda på tidigare bestrålade vävnader.

Rodnad, förtvining av hud och naglar, hudfjällning, violetta blåsor, håravfall, hudförändringar liknande dermatomyosit, aktinisk keratos, hudulcerationer (särskilt bensår), kutan vaskulit, hudklåda, hyperpigmentering av hud och naglar och torr hud har observerats delvis efter år av långvarig, daglig underhållsbehandling med hydroxikarbamid.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akuta symtom på slemhinnorna har observerats hos patienter som får hydroxikarbamid-doser flera gånger högre än den rekommenderade dosen. Smärtande, violett hudrodnad, ödem på handflator och fotsulor åtföljt av avfjällning på händer och fötter, allvarlig allmän hyperpigmentering av huden och stomatit har också observerats.

Omedelbar behandling består av magsköljning åtföljt av stödjande behandling och övervakning av det hematopoetiska systemet.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX05

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för hydroxikarbamid är okänd. Den viktigaste effekten av hydroxikarbamid verkar vara en blockering av ribonukleotidreduktassystemet, vilket resulterar i hämning av DNA-syntesen. Cellulär resistens orsakas vanligen av ökade ribonukleotidreduktasnivåer som ett resultat av genamplifiering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den farmakokinetiska informationen är mycket begränsad. Hydroxikarbamid absorberas väl och den orala biotillgängligheten är fullständig. Efter oral dosering uppnås maximala plasmakoncentrationer inom ca 0,5 till 2 timmar.

Distribution

Hydroxikarbamid passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Metabolism hydroxikarbamid har inte studerats ingående på människa.

Eliminering

Hydroxikarbamid elimineras delvis via njurarna. Det är oklart hur stort bidraget är från denna eliminationsväg till läkemedlets fullständiga eliminering eftersom delar från den givna dosen har funnits i urinen i en variation från 9 till 95 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Benmargsskador, lymfoid atrofi i mjälten och degenerativa förändringar i tunn- och tjocktarmens epitel är toxiska effekter som iakttagits i djurförsök. Den potentiella risken för liknande effekter hos människa måste beaktas.

Reproduktionstoxicitet

I flera species inkluderande råtta, mus och kanin visades teratogenicitet av hydroxikarbamid. De teratogena effekterna varierade från död hos ett stort antal embryon till deformiteter i extremiteter, neurala defekter och t o m beteendestörningar.

Dessutom påverkade hydroxikarbamid spermatogenesisen och spermamotiliteten hos möss efter upprepad administrering.

Gentoxicitet

Hydroxikarbamid uppvisade gentoxiska egenskaper i gängse testsystem.

Karcinogenicitet

Den prekliniska informationen gällande hydroxikarbamids karcinogena potential är knapphändig. I en 12-månaderstudie i möss, i vilken förekomst av lungtumörer undersöktes, påvisades inte någon karcinogen potential hos hydroxikarbamid.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll: kalciumcitrat, dinatriumcitrat, magnesiumstearat, laktosmonohydrat
Kapselskal: titandioxid (E 171), gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna packas i blisterförpackningar gjorda av ogenomskinligt Al och PVC/PVDC innehållande titandioxid.

Förpackningsstorlekar: 50 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras och kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13777

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 oktober 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 09 oktober 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-26