

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** ONCO CARBIDE

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula contiene:

*Principio attivo:* idrossicarbamide (idrossiurea) 500 mg.

*Eccipienti con effetti noti:* lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida per uso orale

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Risposte terapeutiche significative si ottengono con ONCO CARBIDE nella leucemia mieloide cronica e nelle altre sindromi mieloproliferative croniche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica). ONCO CARBIDE è anche indicato nel trattamento dei soggetti affetti da anemia falciforme omozigote.

ONCO CARBIDE è indicato nel trattamento dei carcinomi primari a cellule squamose (o epidermoidali) della testa e del collo, escluso delle labbra, in combinazione con 5-Fluorouracile e radioterapia.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Nella leucemia mieloide cronica e nelle altre sindromi mieloproliferative croniche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica) si raccomanda una terapia continua alla dose di 20-30 mg/Kg/die per os in una o due somministrazioni giornaliere. Sei settimane di cura rappresentano un periodo sufficiente per determinare l'efficacia di ONCO CARBIDE.

Se vi sono segni clinici di un effetto favorevole, la terapia va proseguita indefinitamente.

Nella anemia a cellule falciformi si raccomanda una terapia continua alla dose di 15-30 mg/Kg/die per os in una o due somministrazioni giornaliere. In questi pazienti sono necessari almeno 6-8 mesi di trattamento continuo per determinare l'efficacia di ONCO CARBIDE.

In tutti i casi la dose di ONCO CARBIDE deve essere adattata dal medico sulla base dell'effetto clinico desiderato e degli effetti collaterali ematologici osservati. La cura va interrotta se i globuli bianchi scendono a meno di 2500/mm<sup>3</sup> o le piastrine a meno di 100000/mm<sup>3</sup>. In questi casi si ripete il conteggio dopo tre giorni e se questo tende a salire verso valori normali si riprende la terapia riducendo eventualmente la dose.

Nei tumori solidi si può attuare una terapia con 80 mg/Kg per os in dose singola giornaliera.

Lo schema di dosaggio intermittente offre il vantaggio di una tossicità particolarmente ridotta; questo schema è usato anche in associazione con la terapia radiante.

Nel trattamento dei carcinomi primari a cellule squamose (o epidermoidali) della testa e del collo, escluso delle labbra, il dosaggio raccomandato varia da 1000 mg a 2000 mg al giorno, generalmente suddiviso in due somministrazioni. In tutti i casi la dose di ONCO CARBIDE deve essere adattata dal medico sulla base dell'effetto clinico desiderato e degli effetti collaterali ematologici osservati.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Grave depressione midollare: leucopenia (con un numero di globuli bianchi inferiore a  $2500/\text{mm}^3$ ), piastrinopenia (con un numero di piastrine inferiore a  $100.000/\text{mm}^3$ ) o grave anemia. Gravidanza e allattamento.

Vaccino contro la febbre gialla.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ONCO CARBIDE va usato con prudenza in soggetti precedentemente irradiati o sottoposti a terapia antitumorale e in quelli con grave insufficienza renale. Nei soggetti già irradiati si può avere un'esacerbazione dell'eritema da irradiazione.

ONCO CARBIDE va somministrato con cautela in pazienti con gravi epatopatie.

Usare cautela in pazienti che sono in trattamento o sono stati già trattati con antineoplastici o terapia radiante per la possibile comparsa di depressione midollare.

Prima di iniziare la terapia con ONCO CARBIDE, una eventuale anemia grave deve essere corretta con trasfusioni di sangue intero.

Attenta deve essere la sorveglianza ematologica durante il trattamento con controllo dell'emoglobina, dei leucociti e delle piastrine. Il trattamento va interrotto se i globuli bianchi scendono al di sotto di  $2500/\text{mm}^3$  o le piastrine a meno di  $100000/\text{mm}^3$  per essere ripreso solo dopo risalita di questi parametri verso valori normali.

I pazienti anziani sono più sensibili a ONCO CARBIDE e necessitano di dosi più basse.

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali, in particolari condizioni sperimentali.

Il trattamento a lungo termine con idrossicarbamide (idrossiurea) è associato alla comparsa di reazioni cutanee e del cavo orale. La maggior parte di queste, come la pigmentazione delle unghie, della cute e del cavo orale, la xerosi cutanea, le ulcere della bocca e l'ittiosi sono accettabili e non richiedono la sospensione del trattamento. Le ulcere cutanee sono manifestazioni rare ma rappresentano un effetto collaterale significativo del farmaco. Esse compaiono nei pazienti con sindromi mieloproliferative croniche e richiedono in taluni casi la sospensione temporanea o definitiva della terapia. Le ulcere cutanee sono spesso localizzate vicino ai malleoli o nelle gambe, sono dolorose e talvolta evolvono in necrosi. Insorgono più frequentemente negli anziani o nelle donne. La maggior parte dei casi riportati in letteratura è stato osservato in pazienti trattati con una dose superiore a 1 g al giorno per almeno 1 anno. La patogenesi delle ulcere cutanee rimane da determinare anche se si ritiene che il farmaco danneggi lo strato basale dell'epidermide.

La sospensione dell'idrossicarbamide (idrossiurea) porta generalmente alla guarigione completa e alla remissione del dolore.

È stato riportato cancro della cute in pazienti trattati con idrossicarbamide a lungo termine.

Ai pazienti deve essere indicato di proteggere la cute dall'esposizione solare. Inoltre, i pazienti devono eseguire l'auto-ispezione della pelle durante il trattamento e dopo l'interruzione della terapia con idrossicarbamide ed essere sottoposti a screening per tumori maligni secondari durante le visite di controllo di routine.

Disturbi respiratori:

Malattia interstiziale polmonare, incluse fibrosi polmonare, infiltrazione polmonare, polmonite e alveolite/alveolite allergica, è stata riportata in pazienti trattati per neoplasia mieloproliferativa e può essere associata a esiti fatali. I pazienti che sviluppano piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori devono essere monitorati, sottoposti a indagini e trattati attentamente. L'interruzione tempestiva dell'idrossicarbamide e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere associati alla risoluzione degli eventi polmonari (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati riportati casi di anemia emolitica in pazienti trattati con idrossicarbamide per malattie mieloproliferative. I pazienti che sviluppano una grave anemia dovrebbero sottoporre le analisi di laboratorio ad una valutazione per l'emolisi. Se viene accertata la diagnosi di anemia emolitica, interrompere l'idrossicarbamide.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ONCO CARBIDE contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Onco Carbide contiene sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per singola dose (1 capsula) cioè essenzialmente "senza sodio" e circa 1,5 mmol (circa 34,9 mg) di sodio per ogni dose da 2000 mg (4 capsule) equivalente all'1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi sono dati sul potenziale di interazione di idrossicarbamide (idrossiurea) con altri farmaci.

L'esperienza clinica da tempo acquisita, indica che l'idrossicarbamide (idrossiurea) non ha un elevato potenziale di interazione.

L'uso concomitante con altri farmaci mielosoppressivi o radioterapia può aumentare il rischio della depressione midollare o altri eventi avversi.

Evitare l'uso concomitante di vaccini con virus attenuati, terapia con immunosoppressori.

Evitare l'uso concomitante di Inibitori della trascrittasi inversa, analoghi nucleosidici.

Rischio di vasculite col concomitante o pregresso uso di interferon. Evitare l'uso concomitante di vaccini inattivati (poliomielite), uso di ciclosporina e tacrolimus.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

*Gravidanza:* i farmaci che hanno effetti sulla sintesi del DNA, come l'idrossicarbamide (idrossiurea), sono potenzialmente mutageni. Gli studi eseguiti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. L'idrossicarbamide (idrossiurea) attraversa la placenta.

L'uso del prodotto in gravidanza è di norma controindicato. Tuttavia, se questo farmaco è utilizzato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata circa il rischio potenziale per il feto.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi.

*Allattamento:* l'idrossicarbamide (idrossiurea) viene eliminata nel latte materno. L'allattamento deve essere sospeso durante l'uso di ONCO CARBIDE.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Non ci sono presupposti né evidenze che il farmaco possa modificare l'attenzione ed i tempi di reazione.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Il principale effetto collaterale in caso di terapia con ONCO CARBIDE è la depressione midollare, che si manifesta con leucopenia, anemia e talora piastrinopenia.

Anemia emolitica (frequenza non nota).

Meno frequenti sono i sintomi del tratto gastroenterico come stomatite, anoressia, nausea, vomito, diarrea e stipsi. Raramente si può avere disuria, alopecia e oligospermia; azospermia ed oligospermia sono solitamente reversibili. Come per altri farmaci antimitotici è stata riportata eccezionalmente amenorrea.

È stata riportata febbre.

È stata riportata malattia polmonare interstiziale (frequenza non nota).

In pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con idrossicarbamide (idrossiurea) per malattie mieloproliferative come la policitemia vera e la trombocitosi può svilupparsi una leucemia secondaria.

Raramente con trattamenti prolungati ad alte dosi sono state segnalate ulcere cutanee alle gambe, reversibili con la sospensione del trattamento.

Si possono anche osservare reazioni dermatologiche quali rash maculo papuloso, eritema facciale, prurito, iperpigmentazione, melanonichia, secchezza cutanea, atrofia dermo-ungueale, desquamazione cutanea, lesioni cutanee simildermatomiosite.

Sono stati riportati rari casi di neoplasie cutanee: cancro a cellule basali ed a cellule squamose.

In ambito neurologico sono di rado stati descritti cefalea, vertigine, disorientamento, allucinazioni e convulsioni. La funzione tubulare renale può essere temporaneamente compromessa con conseguente aumento dell'uricemia, dell'azotemia e della creatinemia. In qualche caso è stata osservata un'anormale alterazione dei parametri epatici.

Lupus eritematoso sistemico e cutaneo (frequenza molto rara).

La temporanea interruzione di ONCO CARBIDE viene di solito ad avere ragione dei disturbi sopra riferiti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9. Sovradosaggio

L'idrossicarbamide (idrossiurea) è un agente citostatico. Nel caso in cui gli effetti indesiderati siano clinicamente rilevanti, interrompere temporaneamente il trattamento, controllare i parametri ematologici ed, eventualmente, ripristinare i valori normali con trasfusioni di sangue.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Altri agenti antineoplastici

Codice ATC: ATC: L01XX05

ONCO CARBIDE (idrossicarbamide o idrossiurea) è un farmaco ad azione antineoplastica disponibile per l'impiego orale. Il meccanismo d'azione specifico dell'idrossicarbamide (idrossiurea) non è del tutto noto. Tuttavia si ritiene che il farmaco provochi un'inibizione immediata della sintesi del DNA agendo da inibitore della ribonucleotide reductasi senza interferire con la sintesi del RNA o della proteina.

Nell'anemia falciforme, l'idrossicarbamide (idrossiurea) induce un aumento della concentrazione dell'emoglobina fetale (HbF). L'HbF interferisce con la polimerizzazione dell'HbS e di conseguenza ostacola la falcizzazione dell'eritrocita. Negli studi clinici con l'idrossicarbamide (idrossiurea) è stato osservato un aumento significativo dell'HbF rispetto al valore iniziale.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'idrossicarbamide (idrossiurea) viene bene assorbita a livello gastroenterico. Il picco dei livelli plasmatici si osserva intorno alle 2 ore dopo somministrazione orale. L'emivita plasmatica è dell'ordine di circa 2 ore. Circa l'80% del farmaco viene metabolizzato ad urea a livello epatico ed escreto con le urine entro 12 ore.

L'idrossicarbamide (idrossiurea) raggiunge concentrazioni apprezzabili a livello del sistema nervoso centrale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità per somministrazione singola per via orale è stata esaminata nel ratto e nel topo. La DL<sub>50</sub> è risultata pari a 7330 mg/Kg nel topo e 5780 mg/Kg nel ratto. Studi di tossicità per somministrazione ripetuta (subacuta e cronica), effettuati nel ratto, nel cane e nella scimmia, hanno evidenziato ipoplasia midollare dose-dipendente di intensità da lieve a moderata; solo con i dosaggi più elevati superiori alla dose clinica, si sono osservati atrofia testicolare con blocco della spermatogenesi, perdita di peso, effetti cardiovascolari ed alterazioni ematologiche.

L'idrossicarbamide (idrossiurea) è un farmaco citostatico e, per il suo meccanismo d'azione comune ad altri farmaci antitumorali, è ipotizzabile che possa avere potenziali effetti sulla riproduzione, sulla mutagenesi, sulla teratogenesi e sulla carcinogenesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio; calcio citrato; sodio citrato bibasico; magnesio stearato.

### 6.2. Incompatibilità

Non note.

### 6.3. Periodo di validità

5 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC termosaldato con foglio di alluminio/PVDC.  
Astuccio da 20 capsule rigide da 500 mg.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ONCO CARBIDE è un medicinale che deve essere maneggiato con cautela. Le persone che non assumono ONCO CARBIDE, soprattutto le donne in gravidanza, non devono entrare in contatto con il farmaco. Nel caso si renda necessario maneggiare le capsule, occorre indossare guanti usa e getta e lavarsi le mani prima e dopo aver toccato le capsule. Nel caso di apertura della capsula, la polvere eccedente deve essere eliminata con carta assorbente da richiudere in un sacco di plastica chiuso, da smaltire seguendo le procedure locali di smaltimento dei farmaci.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TEOFARMA S.r.l. via F.lli Cervi, 8 - 27010 Valle Salimbene (PV)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C.: 021510019

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
1970 - 2010

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco