

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oribamide 500 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 500 mg hydroksikarbamidia (hydroksiureaa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 42,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova gelatiinikapseli, jonka alaosa on läpinäkymätön ja vaaleanpunainen ja yläosa läpinäkymätön ja vaaleanvihreä. Kapselit sisältävät valkoista tai luonnonvalkoista homogeenista jauhetta. Kapselin koko on 7,6 x 21,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonista myeloista leukemiaa (KML) sairastavien potilaiden hoito, joko taudin kroonisessa tai aktiivisessa vaiheessa.

Sellaisten essentiaalista trombosytemiaa tai polysytemia veraa sairastavien potilaiden hoito, joilla on korkea tromboembolisten komplikaatioiden riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain onkologiaan tai hematologiaan perehtyneen lääkärin tulisi antaa hoitoa. Annokset lasketaan potilaan todellisen tai ihannepainon mukaan, kumpi vain on alhaisempi.

Kroonisessa myeloisessa leukemiassa aloitusannos on yleensä 40 mg/kg vuorokaudessa riippuen valkosolujen määrästä. Annosta vähennetään 50 % (20 mg/kg/vrk), kun valkosolujen määrä on laskenut alle $20 \times 10^9/l$. Annosta muutetaan sitten potilaskohtaisesti siten, että valkosolujen määrä on $5 - 10 \times 10^9/l$. Hydroksikarbamidiannosta tulee vähentää, jos valkosolujen määrä laskee alle $5 \times 10^9/l$ ja lisätä, jos valkosolujen määrä on $>10 \times 10^9/l$.

Jos valkosolujen määrä laskee alle $2,5 \times 10^9/l$, tai trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^9/l$, hoito tulee keskeyttää, kunnes arvot nousevat huomattavasti kohti normaaliarvoja.

Oribamide -valmisteen antineoplastisen vaikutuksen määrittämiseen riittää kuuden viikon kokeilujakso. Hoito tulee lopettaa, jos tauti on huomattavasti pahentunut. Jos potilaalla on merkittävä kliininen hoitovaste, hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kun se on tarpeen.

Essentiaalisessa trombosytemiassa hydroksikarbamidia annetaan tavallisesti alkuannoksella 15 mg/kg/vrk ja annosta muutetaan siten, että trombosyyttiarvot pysyvät alle $600 \times 10^9/l$ ilman, että valkosolujen määrä laskee alle $4 \times 10^9/l$.

Polysytemia verassa hydroksikarbamidihoido tulee aloittaa annoksella 15–20 mg/kg/vrk. Hydroksikarbamidiannosta muutetaan potilaan tarpeen mukaan siten, että hematokriitti pysyy alle 45 % ja trombosyyttiarvo alle $400 \times 10^9/l$. Useimmilla potilailla tähän päästään antamalla jatkuvaa hydroksikarbamidihoidoa vuorokausiannosten ollessa keskimäärin 500 – 1000 mg.

Jos hematokriitti ja trombosyyttiarvot saadaan pysymään riittävästi hallinnassa, voidaan hoitoa jatkaa niin kauan kun se on tarpeen.

Pediatriset potilaat

Koska kyseiset taudit ovat harvinaisia lapsilla, hoitoannoksia lapsille ei ole vahvistettu.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä hydroksikarbamidin vaikutuksille, ja saattavat tarvita alhaisemman hoitoannoksen.

Heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta

Tietoja ei ole saatavilla. Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Kapselit tulee niellä kokonaisina eikä niiden saa antaa hajota suussa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy yliherkkyyttä Oribamide -valmisteelle.
- Vaikea luuydindepressio, leukosytopenia ($< 2,5 \times 10^9$ leukosyyttiä/l), trombosytopenia ($< 100 \times 10^9$ trombosyyttiä/l) tai vaikea anemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hydroksikarbamidi voi aiheuttaa luuydindepressiota, jonka ensimmäisenä ja yleisimpänä merkinä on leukopenia. Trombosytopeniaa ja anemiaa esiintyy harvemmin ja ne ovat harvinaisia, jos potilaalla ei ole ensin ollut leukopeniaa. Potilaan täydellinen verenkuva, joka sisältää hemoglobiiniarvon, valkosolujen erittelylaskennan ja trombosyytit, on tarkistettava säännöllisin välein, myös sen jälkeen kun potilaan optimaaliannos on määritetty. Kontrolliväli on valittava potilaskohtaisesti, mutta tavallisesti se on kerran viikossa. Jos valkosolujen määrä laskee alle $2,5 \times 10^9/l$, tai trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^9/l$, hoito tulee keskeyttää, kunnes arvot nousevat huomattavasti kohti normaaliarvoja (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla esiintyy anemiaa ennen hoitoa tai sen aikana, voidaan potilaalle tarvittaessa antaa punaisia verisoluja. Hydroksikarbamidihoidon alkuvaiheessa esiintyy usein megaloplastista erytropoiesia, joka paranee ilman hoitoa. Morfologinen muutos muistuttaa pernisiöosi anemiaa, mutta se ei liity B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutukseen.

Oribamide -hoidon aikana on verenkuva tarkistettava usein, ja sekä maksan että munuaisten toimintaa on seurattava. On vain vähän kokemusta valmisteiden käytöstä potilailla, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt. Siksi näiden potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, varsinkin hoidon alussa.

Potilaita tulee neuvoa juomaan runsaasti.

Sekundaarileukemia saattaa kehittyä potilaille, jotka saavat pitkäaikaista hydroksikarbamidihoidoa myeloproliferatiivisten häiriöiden, kuten polysytemia veran ja trombosytemian, hoitoon. Tällä hetkellä ei tiedetä missä määrin tämä johtuu potilaan perustaudista ja missä määrin hydroksikarbamidihoidosta.

Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoidoa saaneilla potilalla on raportoitu ihosyöpää. Potilaita täytyy neuvoa suojaamaan iho auringolta. Lisäksi potilaita täytyy neuvoa tarkastamaan ihonsa hydroksikarbamidihoidon aikana ja hoidon päätyttyä, ja potilas pitää tarkastaa sekundaarisen syövän varalta tavanomaisilla seurantakäynneillä.

Hydroksikarbamidi saattaa aiheuttaa kivuliaita säärihaavoja, jotka ovat yleensä vaikeahoitaisia ja vaativat hoidon lopettamista. Hydroksikarbamidihoidon lopettaminen yleensä johtaa haavojen hitaaseen, muutamia viikkoja kestäväan paranemiseen.

Myeloproliferatiivisista häiriöistä kärsivillä potilailla on esiintynyt hydroksikarbamidihoidon aikana ihovaskuliittiin liittyviä toksisia reaktioita kuten vaskuliittihaavaumia ja kuolioita. Riski ihovaskuliitin aiheuttamille toksisille reaktioille on kohonnut potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin tai saavat samanaikaisesti interferonihoidoa. Jos myeloproliferatiivisista häiriöistä kärsivälle potilaalle kehittyy ihovaskuliittiin liittyviä haavaumia, hydroksikarbamidihoido tulee keskeyttää mahdollisten vakavien kliinisten seurausten vuoksi ja indikaation mukainen hoito vaihtoehtoisilla sytoreduktiivisilla lääkevalmisteilla tulee aloittaa.

Hengityselimet

Myeloproliferatiivisten tilojen takia hoidetuilla potilailla on raportoitu seuraavia: interstiaalinen keuhkosairaus mukaan lukien keuhkofibroosi, keuhkoinfiltraatio, pneumoniitti ja alveoliitti / allerginen alveoliitti. Nämä voivat johtaa kuolemaan. Potilaita, joilla ilmenee kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengityselinten oireita, tulee seurata tarkkaan, tutkia ja hoitaa. Hydroksiureahoidon nopea lopettaminen ja kortikosteroidihoito vaikuttavat olevan yhteydessä keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten paranemiseen (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset laboratoriotuloksiin

Eräässä julkaistussa tutkimuksessa osoitettiin kohonneita virtsa-aineen, virtsahapon (5–9 %) ja maitohapon (6–11 %) entsyymaattisesti määritettyjä *in vitro* -pitoisuuksia hydroksikarbamidin läsnä ollessa (0,1–1 mM), mikä viittaa mittaustulosten vääristymiseen. Näiden tulosten kliininen relevanssi ei ole tiedossa.

Hydroksikarbamidin ja nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) yhdistelmä saattaa lisätä NRTI:n haittavaikutusriskiä, ks. myös kohta 4.5.

Hydroksikarbamidi saattaa olla genotoksinen. Tämän vuoksi hoitoa saavia miehiä on neuvottava käyttämään turvallista ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja ainakin 3 kuukautta hoidon jälkeen. Heille tulisi kertoa siemennesteen varastoisuudesta ennen hoidon aloitusta.

Oribamide -valmistetta ei tule antaa raskaana oleville potilaille eikä imettäville äideille, elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin siitä aiheutuvat mahdolliset vaarat (ks. kohta 4.6).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Rokotteet

Oribamide -valmisteen samanaikainen käyttö elävien virusten kanssa voi tehostaa rokoteviruksen monistumista ja/tai voimistaa joitakin rokoteviruksen haittavaikutuksia, sillä hydroksikarbamidi voi heikentää normaaleja puolustusmekanismeja. Oribamide -valmistetta saavan potilaan rokottaminen elävällä rokotteella voi johtaa vaikeaan infekioon. Potilaan vasta-ainevaste rokotteelle voi heikentyä. Elävien rokotteiden käyttöä on vältettävä hoidon aikana sekä vähintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen ja yksilöllisen asiantuntijaneuvonnan saamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hydroksikarbamidia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti tai ovat aiemmin saaneet sädehoitoa tai solunsalpaajia. Tällaisissa tapauksissa potilaalla on suurempi luuydindepression,

mahaärsytyksen ja mukosiitin kehittymisen vaara (vaikea-asteisempi, suurempi esiintyvyys). Lisäksi aiemmin saadun tai samanaikaisen sädehoidon aiheuttama eryteema saattaa pahentua.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroksikarbamidilla on kyky lisätä sekä ara-C:n että fluoropyrimidiinien sytotoksisuutta.

Hydroksikarbamidi saattaa voimistaa nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjien kuten didanosiin ja stavudiinin antiretroviraalista toimintaa. Hydroksikarbamidi estää HIV:n DNA-synteesiä ja HIV:n replikoitumista vähentämällä solunsisäisten deoksinukleotidien määrää. Hydroksikarbamidi saattaa myös voimistaa nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien mahdollisia haittavaikutuksia kuten hepatotoksisuutta, pankreatiittia ja perifeeristä neuropatiaa (ks. kohta 4.8).

Rokotteet

Elävien rokotteiden samanaikaiseen käyttöön liittyy kohonnut riski saada vaikea tai kuolemaan johtava infektio. Elävien rokotteiden käyttöä immuunipuutteisille potilaille ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hydroksikarbamidi saattaa olla voimakkaasti mutageeninen aine. Eläinkokeet osoittivat, että hydroksikarbamidi lisää synnynnäisten vajavuuksien ilmaantuvuutta (ks. kohta 5.3). Oribamide - valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa hydroksikarbamidilla. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ennen hydroksikarbamidihoidon aloittamista ja sen aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle tulee tarjota perinnöllisyysneuvontaa. Hydroksikarbamidi läpäisee istukan.

Imetys

Oribamide erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Koska hydroksikarbamidi saattaa olla genotoksinen, perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, jos potilas aikoo tulla raskaaksi hydroksikarbamidihoidon jälkeen. Hoitoa saavia miesten on syytä käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin 3 kuukautta hoidon jälkeen. Heille tulee kertoa siemennesteen säilyttämisen mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista. Hoito saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen. Palautuvaa oligo- ja atsoospermiaa havaitaan hyvin yleisesti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Reagointikyky saattaa heikentyä Oribamide -hoidon aikana. Tämä on otettava huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, kuten autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Luuydindepressio on annosta rajoittava toksisuus. Gastrointestinaaliset haittavaikutukset ovat yleisiä, mutta ne vaativat harvoin annoksen alentamista tai hoidon lopettamista.

Haittatapahtumien yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos	Yleinen Luuydindepressio, leukopenia, megaloblastia
-------------------------	---

	<p>Melko harvinainen Trombosytopenia, anemia</p>
Immuunijärjestelmä	<p>Harvinainen Yliherkkyysoireyhtymä</p>
Aineenvaihdunta ja ravitus	<p>Melko harvinainen Anoreksia</p> <p>Harvinainen Tuumorilyysioireyhtymä</p> <p>Tuntematon Hyperkalemia</p>
Psyykkiset häiriöt	<p>Harvinainen Hallusinaatiot</p>
Hermosto	<p>Melko harvinainen Perifeerinen neuropatia¹</p> <p>Harvinainen Neurologiset häiriöt, kuten päänsärky, heitehuimaus, desorientaatio, kouristukset</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Harvinainen Akuutit pulmonaariset reaktiot, joihin kuuluvat diffuusit keuhkoinfiltraatit, kuume ja hengenahdistus, allerginen alveoliitti</p> <p>Hyvin harvinainen Keuhkofibroosi</p> <p>Tuntematon Interstitiaalinen keuhkosairaus</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Yleinen Ripuli, ummetus</p> <p>Melko harvinainen Pankreatiitti¹, pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti</p>
Maksa ja sappi	<p>Melko harvinainen Hepatotoksisuus¹, maksaentsyymien kohoaminen, veren bilirubiinin kohoaminen</p>
Iho ja ihonalainen kudokset	<p>Yleinen Ihon haavaumat (erityisesti säärihaavat)</p> <p>Melko harvinainen Makulopapulaarinen ihottuma, kasvojen eryteema, raajojen eryteema, aktiivinen keratoosi, ihosyöpä (okasolusyöpä, tyvisolusyöpä)</p> <p>Harvinainen Alopesia</p>

	Hyvin harvinainen Dermatomyosiittia muistuttavat ihomuutokset, ihon hyperpigmentaatio, ihon atrofia, kynsien pigmentaatio, kynsien atrofia, pruritus, violetinväriset papulat, deskvamaatio, ihovaskuliitti, kuolio, systeeminen ja kutaaninen lupus erythematosus
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen Ohimenevä munuaistiehyeiden vajaatoiminta, johon liittyy seerumin virtsahapon, urean ja kreatiniinin kohoaminen Harvinainen Dysuria Hyvin harvinainen Munuaisten toiminnan heikentyminen
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin yleinen Atsoospermia, oligospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen Lääkekuume, vilunväristykset, huonovointisuus
¹ Fataalia ja ei-fataalia pankreatiittia, hepatotoksisuutta ja vakavaa perifeeristä neuropatiaa on havaittu HIV-infektoituneilla potilailla, jotka ovat saaneet hydroksikarbamidia yhdessä retroviruslääkkeiden, erityisesti didanosinin ja stavudiinin, kanssa.	

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Sekundaarileukemia saattaa kehittyä potilaille, jotka saavat hydroksikarbamidia pitkiä ajanjaksoja myeloproliferatiivisten häiriöiden, kuten polysytemia veran ja trombosytämian, hoitoon. Tällä hetkellä ei tiedetä, missä määrin tämä johtuu potilaan perustaudista ja missä määrin hydroksikarbamidihoidosta.

Veri ja imukudos

Hydroksikarbamidihoidon aikana saattaa esiintyä megaloblastoosia, joka ei vastaa foolihappo- tai B12- hoitoon.

Luuytimen toiminta palautuu kuitenkin normaalksi, kun hoito lopetetaan.

Hydroksikarbamidi voi vähentää raudan plasmaphdistumaa ja erytrosyyttien raudan hyväksikäyttöä. Se ei kuitenkaan näytä muuttavan punaisten verisolujen elinikää.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu hyponatremiatapauksia.

Hermosto

Suuret annokset voivat aiheuttaa kohtalaista uneliaisuutta.

Ruoansulatuselimistö

Yhdistetyn hydroksikarbamidi- ja sädehoidon aiheuttamia vaikeita ruoansulatusongelmia (pahoinvointi, oksentelu, anoreksia) voidaan tavallisesti pitää hallinnassa keskeyttämällä hydroksikarbamidin antaminen tilapäisesti.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hydroksikarbamidi voi pahentaa sädehoidon aiheuttamaa limakalvojen tulehdusta. Se voi aiheuttaa eryteeman ja hyperpigmentaation uusiutumisen aikaisemmin sädehoitoa saaneissa kudoksissa. Eryteemaa, ihon ja kynsien atrofiaa, deskvamaatiota, violetinvärisiä papuloita, alopesiaa, dermatomyosiittia muistuttavia ihomuutoksia, aktiivista keratoosia, ihosyöpää (okasolusyöpä, tyvisolusyöpä), ihohaavoja (erityisesti säärihaavoja), ihovaskuliitti, kuolioita, pruritusta sekä ihon ja

kynsien hyperpigmentaatiota on havaittu useita vuosia kestäneen päivittäisen hydroksikarbamidiylläpitoihoidon seurauksena.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle :

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilaille, jotka ovat saaneet useita kertoja suositusannoksia suurempia hydroksikarbamidiannoksia, on ilmaantunut akuutteja mukokutaanisia oireita. Kipua, violetinväristä eryteemaa, kämmenten ja jalkapohjien turvotusta, jota seuraa käsien ja jalkojen suomuilu, vaikeaa ihon yleistynyttä hyperpigmentaatiota ja stomatiittia on myös ilmoitettu.

Ensihoitona potilaalle tehdään vatsahuuhtelu, jota seuraa tukihoido sekä hematopoeettisen järjestelmän seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset lääkkeet, ATC-koodi: L01XX05

Vaikutusmekanismi

Hydroksikarbamidin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Hydroksikarbamidin tärkein vaikutus näyttää olevan ribonukleotidireduktaasijärjestelmän esto, mikä johtaa DNA-synteesin estymiseen. Solujen resistenssi johtuu yleensä geenimonistuman aiheuttamasta ribonukleotidireduktaasipitoisuuden lisääntymisestä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Farmakokineettisiä tietoja on vain vähän. Hydroksikarbamidi imeytyy hyvin ja sen oraalinen hyötyosuus on täydellinen. Plasman maksimipitoisuudet saavutetaan noin 0,5–2 tuntia suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Hydroksikarbamidi läpäisee veri-aivoestein.

Biotransformaatio

Hydroksikarbamidin metaboliaa ihmisillä ei ole tutkittu perusteellisesti.

Eliminaatio

Hydroksikarbamidi poistuu elimistöstä osittain munuaisten kautta. On epäselvää, kuinka suuri tämän eliminaatioreitin osuus on hydroksikarbamidin kokonaiseliminaatiosta, koska virtsasta on löydetty hyvin eriäviä määriä (9 – 95 %) annetusta annoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Luuydinvauriot, pernan lymfoidiatrofia sekä ohut- ja paksusuolen epiteelin degeneratiiviset muutokset ovat eläinkokeissa havaittuja toksisia vaikutuksia. Samankaltaisen vaikutusmahdollisuuden riski ihmisillä on otettava huomioon.

Lisääntymistoksisuus

Monilla lajeilla, esim. rotalla, hiirellä ja kanilla, esiintyi hydroksikarbamidin aiheuttamaa teratogeenisuutta. Moninainen teratogeenisiin vaikutuksiin kuuluvat mm. useiden alkuiden kuolema, raajojen epämuodostumat, hermostolliset häiriöt ja jopa käyttäytymishäiriöt. Lisäksi hydroksikarbamidi vaikutti hiiren spermatogeenisiin ja sperman liikkuvuuteen toistuvan annostuksen jälkeen.

Geenitoksisuus

Hydroksikarbamidi osoitti geenitoksisia vaikutuksia konventionaalisissa koejärjestelmissä.

Karsinogeenisuus

Prekliiniset tiedot hydroksikarbamidin karsinogeenisuudesta ovat vähäiset. 12 kuukauden tutkimus, jossa tutkittiin hiiren keuhkotuumoreiden esiintyvyyttä, ei osoittanut hydroksikarbamidilla olevan karsinogeenista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö: Laktoosimonohydraatti, dinatriumfosfaatti, sitruunahappo, magnesiumstearaatti.
Kapselin kuori: Liivate, titaaniidioksidi (E171), erytrosiini (E127), iindigotiini (E132), kinoliinikeltainen (E104).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus (PVC/ACLAR/Alu): 100 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisvaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15

DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36063

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.04.2019

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oribamide 500 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 500 mg hydroxikarbamid (hydroxyurea).

Hjälpämne med känd effekt:

En kapsel innehåller 42,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Hårda gelatinkapslar med en ogenomskinlig rosa kapselkropp och en ogenomskinlig ljusgrön överdel innehållande ett vitt till benvitt homogent pulver. Kapselstorleken är 7,6 x 21,7 mm.

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 trombocytomi 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 hydroxikarbamid är 6 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 polycytemia 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 atthydroxikarbamid 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 Oribamide 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

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 erythropoes som är självbegränsande, observeras ofta tidigt i behandlingen med hydroxikarbamid. De morfologiska förändringarna liknar pernicios anemi, men är inte relaterade till B₁₂ eller folsyrebrist.

Under behandling med hydroxikarbamid är regelbunden kontroll av blodvärden, lever- och njurfunktion nödvändig. Erfarenheten är begränsad hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Därför bör speciell försiktighet iaktas när det gäller dessa patienter, särskilt i början av behandlingen.

Patienten bör instrueras att dricka rikligt med vätska.

Hos patienter som får långvarig behandling med hydroxikarbamid för myeloisk proliferation, såsom polycytemia 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.

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.

Hydroxikarbamid kan medföra smärftfulla 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.

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 cyto reduktiva läkemedel sättas in enligt indikation.

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).

Interferens med laborietester

En publicerad studie har visat förhöjda laborietvärden 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.

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

Hydroxikarbamid kan ge fosterskador. Därför rekommenderas män som genomgår behandling, att använda säkra preventivmedel under åtminstone 3 månader efter behandlingen. De bör informeras om möjligheten att donera spermier före behandlingen.

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

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

Vaccinationer

Samtidig användning av hydroxikarbamid 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 hydroxikarbamid kan leda till allvarlig infektion. Patientens antikroppssvar på vacciner kan minska. Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling och i minst 6 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 mukositet (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. 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

Graviditet

Hydroxikarbamid kan vara en potent mutagen. Djurstudier med hydroxikarbamid indikerade en ökad förekomst av fosterskador (se avsnitt 5.3). Hydroxikarbamid skall användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med hydroxikarbamid. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod före och under behandlingen med hydroxikarbamid. Om graviditet inträffar under behandlingen bör genetisk rådgivning erbjudas. Hydroxikarbamid passerar placentan.

Amning

Oribamide utsöndras i bröstmjölk. Amning ska avbrytas innan behandlingen inleds.

Fertilitet

Hydroxikarbamid kan ge fosterskador, därför rekommenderas genetisk rådgivning om en patient avser bli gravid efter behandling med hydroxikarbamid. Män som genomgår behandling bör använda effektiva preventivmedel under och åtminstone 3 månader efter behandlingen. De 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 hydroxikarbamid. 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).

Blodet och lymfsystemet	Vanliga Benmärgsdepression, leukopeni, megaloblaster Mindre vanliga Trombocytopeni, anemi
Immunsystemet	Sällsynta Överkänslighetsreaktioner

Metabolism och nutrition	<p>Mindre vanliga Anorexi</p> <p>Sällsynta Tumörlyssyndrom</p> <p>Ingen känd frekvens Hyperkalemi</p>
Psykiska störningar	<p>Sällsynta Hallucinationer</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p>Mindre vanliga Perifer neuropati¹</p> <p>Sällsynta Neurologiska rubbningar inklusive huvudvärk, yrsel, förvirring, kramper</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p>Sällsynta Akuta lungreaktioner bestående av diffusa förändringar i lungvävnad p.g.a. infiltration, feber och dyspné, allergisk alveolit.</p> <p>Mycket sällsynta Lungfibros</p> <p>Ingen känd frekvens Interstitiell lungsjukdom</p>
Magtarmkanalen	<p>Vanliga Diarré, förstoppning</p> <p>Mindre vanliga Pankreatit¹, illamående, kräkningar, stomatit</p>
Lever och gallvägar	<p>Mindre vanliga Hepatocitet¹, förhöjda leverenzymmer, förhöjt bilirubin</p>
Hud och subkutan vävnad	<p>Vanliga Hudsår (särskilt bensår)</p> <p>Mindre vanliga Makulopapulösa utslag, ansiktserytem, akralt erythema, aktinisk keratos, hudcancer (skivepitelcancer, basacellscancer)</p> <p>Sällsynta Alopeci</p> <p>Mycket sällsynta Dermatomyosit-liknande hudförändringar, hyperpigmentering av hud, hudatrofi, nagelpigmentering, nagelatropi, klåda, violetta papler, fjällning, kutan vaskulit, gangrän, systemisk och kutan lupus erythematosus</p>

Njurar och urinvägar	<p>Mindre vanliga Övergående nedsättning av njurarnas tubulära funktion åtföljd av förhöjd nivå av urinsyra, urea och kreatinin i blodet</p> <p>Sällsynta Dysuri</p> <p>Mycket sällsynta Försämrad njurfunktion</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga Azoospermi, oligospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga Läkemedelsfeber, frossa, sjukdomskänsla
<p>[†]Fatal 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.

Metabolism och nutrition

Fall av hyponatremi har observerats under lansering.

Centrala och perifera nervsystemet

Höga doser kan orsaka måttlig dåsigheit.

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, avfjällning, violetta blåsor, håravfall, hudförändringar liknande dermatomyosit, aktinisk keratos, hudcancer (skivepitelcancer, basalcancers), hudulcerationer (särskilt bensår), kutan vaskulit, gangrän, hudklåda och hyperpigmentering av hud och naglar, 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 avfällning 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: Laktosmonohydrat, dinatriumfosfat, citronsyra, magnesiumstearat.

Kapselskal: Gelatin, titandioxid (E 171), erytrosin (E 127), indigotin (E132), kinolingult (E104).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (PVC/ACLAR/Alu): 100 kapslar.

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

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36063

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.04.2019