

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydrea 500 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää hydroksikarbamidia (hydroksiurea) 500 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 42,2 mg/kapseli.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kaksiosainen kapseli, jonka toinen puolikas on vaaleanpunainen ja toinen vihreä. Kapselit on merkitty "BMS 303".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myeloproliferatiiviset tilat, esim. krooninen myeloinen leukemia (hoitoa edeltävä vaihe sekä palliatii vinen hoito), polysytemia vera ja essentiaalinen trombositemia potilailla, joilla on korkea tromboembolisten komplikaatioiden riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset yli 1 000 mg/vrk tulee jakaa kahteen annostuskertaan. Terapeuttinen teho voidaan arvioida 6 viikon hoidon jälkeen. Hoito tulee keskeyttää, jos leukosyyttien määrä laskee alle $2,5 \times 10^9/l$ tai trombositien määrä alittaa $50 \times 10^9/l$. Tällaisissa tapauksissa verenkuvamääritys on tehtävä uudelleen kolmen päivän kuluttua ja hoito aloitetaan jälleen, mikäli veriarvot ovat palautuneet hyväksyttävälle tasolle. Hematologinen toipuminen on yleensä nopeaa.

Krooninen myeloinen leukemia: Suositeltu aloitusannos on 40 mg/kg /vrk ja annosta lasketaan potilailla, joilla on trombositopenia (trombositit $< 100 \times 10^9/l$). Verenkuvaa seurataan 3 kertaa viikossa. Annos lasketaan 20 mg:aan/kg/vrk, jos leukosyyttien määrä laskee alle $20 \times 10^9/l$. Sen jälkeen seuraava annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan. Lisäksi annosta tulee pienentää, jos leukosyyttien määrä laskee alle $10 \times 10^9/l$. Hoito on keskeytettävä, jos leukosyyttien määrä laskee alle $5 \times 10^9/l$. Tavoitteena on, että leukosyyttien määrä on hoidon aikana $5-15 \times 10^9/l$.

Polysytemia vera: 15-20 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa; annos tulee sovittaa niin, että hematokriittiarvo pysyy alle 45 %:n ja verihiutalemäärä alle $400 \times 10^9/l$. Useimpien potilaiden kohdalla tämä voidaan saavuttaa Hydrea-valmisteen keskimääräisellä 500-1000 mg:n vuorokausiannoksella. Hydrea-valmisteen käyttöä tulee jatkaa paitsi jos hematokriittiarvoa tai verihiutalemäärää ei pystytä kontrolloimaan riittävästi tai potilaalla ilmenee merkkejä resistenssistä tai intoleranssista.

Essentiaalinen trombositosi: Aloitusannos on 15 mg/kg/vrk. Annostus sovitetaan sen jälkeen siten, että trombositien määrä pysyy alle $600 \times 10^9/l$ ja leukosyyttien määrä ei saa laskea alle $4 \times 10^9/l$. Hydrea-valmisteen käyttöä tulee jatkaa paitsi jos verihiutaletaaso ja/tai valkosolujen määrää ei pystytä kontrolloimaan riittävästi tai potilaalla ilmenee merkkejä resistenssistä tai intoleranssista.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta: Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, on harkittava annostuksen pienentämistä, koska lääke eliminoituu munuaisteitse. Saatavilla ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa erityisiä ohjeita annostuksen muuttamisesta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. (Ks. kohta 4.4).

Hydreaan käyttö samanaikaisesti muiden myelosuppressiivisten aineiden kanssa voi edellyttää annostusten muuttamista.

Kapselit niellään kokonaisina.

Pediatriset potilaat

Hydreaan turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Hydroksikarbamidi on kontraindisoitu potilailla, joilla on liiallinen luuydinsuppressio (ts. leukosyytit $<2,5 \times 10^9/l$, trombosyytit $<50 \times 10^9/l$ tai vaikea anemia).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hydrea-hoidon voi aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sytostaattihoidosta tai hoidon aloituksesta tulee neuvotella hänen kanssaan.

Hoidon aikana veriarvoja, maksan- ja munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti. Kokemukset maksan- ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ovat rajalliset ja varovaisuutta tulee siksi noudattaa, erityisesti hoidon alussa.

Hydrea-lääkitystä ei tule aloittaa, mikäli potilaan luuytimen toiminta on alentunut. Hydrea saattaa aiheuttaa luuydinsuppressiota, jonka ensimmäinen ja yleisin merkki on leukopenia. Trombosytopenia ja anemia ovat harvinaisempia, ja niitä esiintyy vain harvoin ilman edeltävää leukopeniaa.

Luuydinsuppressio on todennäköisempi potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa tai solunsalpaajia, minkä vuoksi Hydreaan käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Luuydinsuppressio korjaantuu nopeasti Hydrea-lääkityksen keskeyttämisen jälkeen.

Hengityselimet: Myeloproliferatiivisten tilojen takia hoidetuilla potilailla on raportoitu seuraavia: interstitiaalinen 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).

Erytrosyytti-poikkeavuudet: Hydrea-lääkityksen alkuvaiheeseen liittyy usein itsestään rajoittuva megaloblastinen erytropoieesi. Morfologiset muutokset muistuttavat pernisiöosi anemian yhteydessä havaittavia muutoksia, mutta ne eivät johdu B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutteesta. Makrosytoosi saattaa peittää foolihapon puutteen satunnaisen kehittymisen; säännöllistä seerumin foolihappopitoisuuden määrittäystä suositellaan. Hydroksikarbamidi voi myös vähentää plasman sisältämän raudan puhdistumaa ja vähentää raudan ottoa erytrosyytteihin, mutta ei ilmeisesti vaikuta erytrosyyttien elinikään.

Aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla sädehoitoon liittyvä ihon punoitus voi paheta Hydrea-lääkityksen aikana.

Iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä Hydreaan vaikutuksille, minkä vuoksi annosta voi olla tarpeen

pienentää.

Sekundaarista leukemiaa on kuvattu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hydroksikarbamidilääkitystä myeloproliferatiivisten sairauksien, kuten polysytemia veran tai trombosytemian hoitoon. Ei tiedetä, johtuuko tämä leukemiaa aiheuttava vaikutus hydroksiureasta vai liittyykö se potilaan perussairauteen.

Pitkäaikaista hydroksikarbamidihoitoa saaneilla potilailla 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.

Hydrea-valmisteen käyttö yhtäaikaan eläviä viruksia sisältävän rokotteen kanssa voi johtaa rokotevirusten replikoitumiseen ja/tai lisätä rokotevirusten aiheuttamia haittavaikutuksia, sillä Hydrea heikentää normaalia puolustusmekanismia. Hydrea-valmistetta käyttävien potilaiden rokotaminen eläviä viruksia sisältävällä rokotteella voi johtaa vaikeaan infektiin. Potilaan vasta-ainevaste rokotteille voi olla heikentynyt. Eläviä viruksia sisältävien rokotteen käyttöä tulee välttää ja yksittäisissä tapauksissa on konsultoitava erikoislääkärinä. Ks. kohta 4.5.

Ihon vaskuliitteja, kuten haavaumia ja kuolioita, on kuvattu hydroksikarbamidihoidon aikana potilailla, joilla on myeloproliferatiivinen sairaus. Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt yleisimmin potilailla, jotka saavat tai ovat aikaisemmin saaneet interferonihoidon. Vaskuliittiin liittyvien haavaumien mahdollisten vakavien kliinisten seurausten vuoksi hydroksikarbamidihoidon keskeyttämistä suositellaan, jos myeloproliferatiivista sairautta sairastavalla potilaalla esiintyy tällaisia oireita. Hoitoa tulee jatkaa muulla solun määrää vähentävällä lääkkeellä.

Potilasta on kehoitettava juomaan riittävästi.

Turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole selvitetty.

Yhdistelmähoidosta johtuvia vaikeita mahavaivoja, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ruokahaluttomuutta, voidaan tavallisesti hillitä keskeyttämällä Hydreaan ottaminen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen hydroksikarbamidin ja muiden luuydinsuppressiota aiheuttavien aineiden tai sädehoidon antaminen saattaa lisätä luuydinsuppression tai muiden haittavaikutusten riskiä.

Fataalien rokotteesta johtuvien systeemisten sairauksien riski on kohonnut käytettäessä yhtä aikaa eläviä viruksia sisältäviä rokotteita ja hydroksikarbamidia. Eläviä viruksia sisältäviä rokotteita ei suositella käytettäväksi immunosuppressiopotilailla. Ks. kohta 4.4.

Koska hydroksikarbamidi saattaa lisätä virtsahapon pitoisuutta plasmassa, saattaa allopurinolihoito aloittaminen tai sen annoksen muuttaminen olla tarpeen.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että sytarabiinin sytotoksiset vaikutukset lisääntyvät merkittävästi hydroksikarbamidilla käsitellyissä soluviljelmissä. Ei ole tietoa siitä, aiheuttaako tämä interaktio synergististä toksisuutta kliinisessä tilanteessa tai vaatiiko se sytarabiiniannoksen sovittamista.

Tutkimusten mukaan hydroksiurea vaikuttaa häiritsevästi entsyymeihin (ureaasi, urikaasi ja laktaattidehydrogenaasi), joita käytetään urean, virtsahapon ja maitohapon määrityksissä. Tämän seurauksena hydroksiurealla hoidetuilla potilailla saadaan näistä määrityksistä virheellisesti suurempia arvoja.

Pankreatiittia (myös kuolemaan johtanutta) on esiintynyt HIV-potilailla, jotka ovat saaneet

hydroksikarbamidia yhdessä didanosiinin kanssa, joko stavudiiniin yhdistettynä tai ilman sitä. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa hydroksikarbamidia ja muita retroviruslääkkeitä saaneilla HIV-potilailla on todettu maksatoksisuutta ja kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa. Kuolemaan johtaneita maksatapahtumia raportoitiin useimmin potilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosiinin ja stavudiinin kanssa. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä. Perifeeristä neuropatiaa, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikea-asteista, on raportoitu HIV-potilailla, jotka ovat saaneet hydroksikarbamidia yhdessä retroviruslääkkeiden, kuten didanosiinin kanssa, joko stavudiiniin yhdistettynä tai ilman sitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys: Miehillä on havaittu toisinaan palautuvaa siittiökatoa ja oligospermiaa. Miespotilaita on tiedotettava mahdollisuudesta siittiöiden talteenottoon ennen hoidon aloittamista. Rotilla suuret hydroksiurea-annokset saivat aikaan aspermatogeneesin. Koirilla havaittiin palautuvaa spermatogeneesin pysähtymistä suurilla annostasoilla. Hydroksiurea voi olla genotoksinen. Miespotilaita kehoitetaan käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden vuoden ajan hoidon päättymisen jälkeen. DNA-synteesiin vaikuttavat lääkeaineet, kuten hydroksiurea, saattavat vaikuttaa mutageenisesti, mikä on otettava huomioon ennen niiden antamista niin mies- kuin naispuolisille potilaille, jotka harkitsevat lapsen hankkimista.

Raskaus: Hydroksikarbamidilla voi olla vahingollisia vaikutuksia sikiöön annettaessa sitä raskaana oleville naisille. Hydroksikarbamidi on tunnettu teratogeeni eläimillä. Kaniinin ja rotan jälkeläisillä on todettu epämuodostumia annoksilla, jotka vastaavat kaniinilla kolmasosaa terapeuttisesta enimmäisannoksesta ihmisellä ja rotalla enimmäisannosta kaksinkertaisena. Raskaana olevilla naisilla ei ole suoritettu asianmukaisia ja kontrolloituja tutkimuksia. Mikäli Hydreaa käytetään raskauden aikana tai mikäli potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, on hänelle kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista haitoista. Hedelmällisessä iässä olevien potilaiden pitää käyttää luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää Hydrea-lääkityksen aikana.

Imetys: Hydroksikarbamidi erittyy äidinmaitoon. Lapseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi on harkittava, keskeytetäänkö imetys tai Hydrea-lääkitys, ottaen huomioon äidin hoidon tarve.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydreaan vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Koska Hydrea saattaa aiheuttaa uneliaisuutta tai muita neurologisia vaikutuksia (ks. kohta 4.8), voi reaktiokyky heiketä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa pelkkää hydroksikarbamidia saaneilla potilailla kuvattuihin haittavaikutuksiin (n = 625) sekä valmisteen markkinoille tuonnin jälkeen raportoituihin yksittäisiin ilmoituksiin, joiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	<i>Harvinainen:</i> kuoliot
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Yleinen:</i> ihosyöpä
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> luuytimen toimintahäiriö, CD4-lymfosyyttien väheneminen, leukopenia, trombosytopenia, anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen:</i> anoreksia

	<i>Harvinainen:</i> tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i> desorientaatio, hallusinaatio
Hermosto	<i>Yleinen:</i> kouristukset, huimaus, päänsärky, perifeerinen neuropatia*, uneliaisuus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen:</i> keuhkofibroosi, keuhkoinfiltraatio, hengenahdistus <i>Tuntematon:</i> interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti, alveoliitti, allerginen alveoliitti, yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> haimatulehdus (myös kuolemaan johtava)*, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, stomatiitti, ummetus, dyspepsia**, epämukava tunne vatsan alueella (vatsaärsytys)***, limakalvotulehdus**
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> maksatoksisuus*, maksaentsyymien nousu, kolestaasi, hepatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Tuntematon:</i> systeeminen lupus erythematosus
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleinen:</i> ihottuma, alopesia, ihon vaskuliitit (haavaumat)***, makulopapulaarinen ihottuma, dermatomyosiitti, punoitus (kasvoissa tai raajojen alueella), papulaarinen ihottuma, ihon kuoriutumisen, ihohaavauma, ihon hyperpigmentaatio, ihon atrofia, kynsien surkastuminen <i>Tuntematon:</i> kynsien pigmentaatio, kutaaninen lupus erythematosus
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Hyvin yleinen:</i> urean määrän nousu veressä, kreatiniinin määrän nousu veressä, virtsahapon määrän nousu veressä, dysuria
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Hyvin yleinen:</i> siittiökato, oligospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> kuume, vilunväristykset, heikotus, huonovointisuus

* Pankreatiittia (myös kuolemaan johtanutta) ja maksatoksisuutta sekä vaikeaa perifeeristä neuropatiaa on esiintynyt HIV-infektiota sairastavilla potilailla jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa, erityisesti didanosinin ja stavudiinin kanssa. Tutkimuksessa ACTG 5025 potilailla, jotka saivat hydroksikarbamidia yhdessä didanosinin, stavudiinin ja indinaviirin kanssa, CD4-solujen määrän laskun mediaani oli keskimäärin 100/mm³.

** Hydroksikarbamidihoidon yhdistäminen sädehoitoon voi voimistaa joitakin haittavaikutuksia, jotka liittyvät pelkkään sädehoitoon, kuten vatsaärsytys ja limakalvotulehdus.

*** Ihon vaskuliitteja, kuten haavaumia ja kuolioita, on kuvattu hydroksikarbamidihoidon aikana potilailla, joilla on myeloproliferatiivinen sairaus. Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt yleisimmin potilailla jotka saavat tai ovat aikaisemmin saaneet interferonihoitoa (ks. kohta 4.4).

Luuydinsuppressio on annosta rajoittava toksisuus. Gastrointestinaaliset haittavaikutukset ovat tavallisia, mutta edellyttävät harvoin annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Aiemmin sädehoitoa saaneilla potilailla sädehoitoon liittyvä ihon punoitus voi paheta Hydrea-lääkityksen aikana.

Yliherkkyys

Lääkkeestä aiheutuva kuume

Sairaalahoitoa vaativaa korkeaa kuumetta (> 39 °C) ja samanaikaisia maha-suolikanavan, keuhkojen, luuston ja lihaksiston, maksan ja sapen, ihon tai verenkiertoelimistön oireita on raportoitu. Oireet ovat ilmaantuneet tyypillisesti 6 viikon kuluessa hydroksiureahoidon aloittamisesta ja hävinneet pian hoidon lopettamisen jälkeen. Kuume on uusiutunut 24 tunnin kuluessa siitä, kun hoitoa on annettu uudelleen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Akuuttia mukokutaanista toksisuutta on kuvattu potilailla, jotka ovat saaneet moninkertaisia hydroksikarbamidi-annoksia terapeuttisiin annoksiin verrattuna. On myös kuvattu arkuutta, ihon punoitusta ja turvotusta kämmenissä ja jalkapohjissa sekä siihen liittyvää käsien ja jalkojen ihon kesimistä, vaikeaa, yleistynyttä ihon hyperpigmentaatiota sekä suutulehdusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX05

Neoplastiset sairaudet: Hydroksikarbamidin (hydroksiurea) antineoplastisen vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta. Soluviljelmillä, rotilla ja ihmisellä tehtyjen tutkimusten tulokset tukevat olettamusta, että hydroksikarbamidi aiheuttaa välittömän DNA-synteesin eston estämällä ribonukleotidireduktaasia vaikuttamatta kuitenkaan RNA- tai proteiinisynteesiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettiset tiedot ovat hyvin rajalliset. Peroraalisen annon jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnissa. Hydroksikarbamidi poistuu osittain munuaisten kautta. Tämän eliminaatioreitin merkitys on kuitenkin epäselvä, koska annetusta annoksesta erittyy virtsaan hyvin vaihtelevia määriä (9–95 %). Metaboliaa ei ole tutkittu ihmisillä. Hydroksikarbamidi läpäisee veri-aivoesteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydroksiurea on geenitoksinen, ja sen oletetaan olevan karsinogeeninen monilla eri lajeilla, mikä viittaa karsinogeenisuuden riskiin ihmisellä. Hydroksikarbamidilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia koe-eläimillä. DNA-synteesiin vaikuttavat lääkeaineet, kuten hydroksikarbamidi, saattavat olla mutageenisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Vedetön dinatriumfosfaatti
Vedetön sitruunahappo
Magnesiumstearaatti
Liivate
Erytrosiini (E127)
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 kapselia, lasipurkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varovaisuutta tulee noudattaa sytostaatteja käsitellessä. Hydrea on pidettävä poissa lasten ja lemmikkieläinten ulottuvilta. Henkilöt, jotka eivät käytä Hydreaa, eivät saa altistua sille. Mahdollista altistusta tulee aina välttää. Varotoimenpiteiksi suositellaan suojakäsineiden käyttöä ja käsien pesua pesuaineella ja vedellä valmisteen käsittelyn yhteydessä. Jos kapselista vuotaa jauhetta, jauhe on pyyhittävä heti pois kostealla kertakäyttöpyyhkeellä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 1172
171 23 Solna
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13345

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.9.1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.1.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.3.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydrea 500 mg hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller: hydroxikarbamid (hydroxiurea) 500 mg.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 42,2 mg/kapsel.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Tvådelad kapsel vars ena halva är ljusröd och andra halva är grön. Kapslarna är märkta ”BMS 303”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doser över 1 000 mg/dygn bör delas upp på två doseringstillfällen. Den terapeutiska effekten kan bedömas efter 6 veckors behandling. Behandlingen bör avbrytas om leukocytantalet 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 startdos 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. Dosen bör reduceras till 20 mg/kg/dag om leukocytantalet sjunker under $20 \times 10^9/l$. Därpå följande dosering ska anpassas individuellt i enlighet med patientens terapivar. Därtill ska dosen minskas om antalet leukocyter sjunker under $10 \times 10^9/l$. Behandlingen måste avbrytas om antalet leukocyter sjunker under $5 \times 10^9/l$. Målet är att leukocytantalet under behandlingen ligger mellan $5 \times 10^9/l$ och $15 \times 10^9/l$.

Polycytemia vera: 15–20 mg/kg kroppsvikt peroralt en gång dagligen. Dosen bör justeras för att bibehålla hematokritvärdet under 45 % och trombocytantalet under $400 \times 10^9/l$. För de flesta patienter kan detta uppnås med en genomsnittlig daglig dos Hydrea på 500–1 000 mg. Behandlingen med Hydrea ska fortsätta, förutom om hematokrit- eller trombocytvärdena inte kan kontrolleras tillfredsställande eller om patienten uppvisar tecken på resistens eller intolerans.

Essentiell trombocytos: Startdosen är 15 mg/kg kroppsvikt dagligen. Doseringen justeras därefter för att bibehålla ett trombocytantal lägre än $600 \times 10^9/l$ utan att antalet leukocyter tillåts sjunka under

$4 \times 10^9/l$. Behandlingen med Hydrea ska fortsätta, förutom om trombocytvärdet och/eller antalet leukocyter inte kan kontrolleras tillfredsställande eller om patienten uppvisar tecken på resistens eller intolerans.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion: Eftersom läkemedlet elimineras via njurarna, bör dosreduktion övervägas vid nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga som grund för särskilda instruktioner angående ändrad dosering vid nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av Hydrea med andra myelosuppressiva medel kan nödvändiggöra dosjusteringar.

Kapslarna sväljes hela.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Hydrea vid behandling av barn har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Hydroxikarbamid är kontraindicerat hos patienter med alltför kraftig benmärgsdepression (d.v.s. leukocyter $< 2,5 \times 10^9/l$, trombocyter $< 50 \times 10^9/l$ eller svår anemi).

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

Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Hydrea kan inledas av eller i samråd med läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Under behandlingen är regelbunden kontroll av blodvärden samt 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.

Behandling med Hydrea bör ej påbörjas om benmärgsfunktionen är nedsatt. Hydrea kan ge upphov till benmärgsdepression och det första och vanligaste tecknet är leukopeni. Trombocytopeni och anemi förekommer mindre ofta och ses sällan utan föregående leukopeni. Benmärgsdepression är mera sannolik hos patienter som tidigare fått strålbehandling eller cytostatika och Hydrea bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter. Återhämtningen från benmärgsdepression är snabb då behandlingen med Hydrea avbryts.

Andningsvägar: 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).

Erythrocytanomalier: Självbegränsande megaloblastisk erythropoes ses ofta i inledningskedet av behandling med Hydrea. Den morfologiska förändringen liknar den som ses vid pernicios anemi, men beror inte på brist på vitamin B₁₂ eller folsyra. Makrocytosen kan maskera sporadiskt uppstående av folsyrabrist och därför rekommenderas regelbunden kontroll av folsyranivån. Hydroxikarbamid kan även minska clearance av plasmajärn och reducera järnupptaget i erythrocyterna, men förefaller inte förändra erythrocyternas överlevnadstid.

Patienter som tidigare fått strålbehandling kan uppleva att deras hudrodnad som beror på strålbehandlingen förvärras under behandling med Hydrea.

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

Sekundär leukemi har rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med hydroxikarbamid för myeloproliferativa sjukdomar, såsom polycytemia vera eller trombocytemi. Det är okänt huruvida denna leukemiersakande effekt beror på hydroxiurea eller är 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.

Samtidig behandling med Hydrea och levande vaccin kan leda till replikation av vaccinviruset och/eller öka biverkningarna av vaccinviruset eftersom de normala försvarsmekanismerna kan vara nedsatta av Hydrea. Vaccination med levande vaccin kan orsaka en svår infektion hos patienter som behandlas Hydrea. Patientens antikroppssvar på vaccinet kan vara nedsatt. Undvik användning av levande vacciner och inhämta råd från specialist i enskilda fall. Se avsnitt 4.5.

Kutan vaskulit såsom ulcerationer och gangrän har beskrivits hos patienter med myeloproliferativ sjukdom under behandling med hydroxikarbamid. Sådana biverkningar har förekommit oftare hos patienter under behandling med eller som tidigare behandlats med interferon. På grund av att kutan vaskulit med ulcerationer kan medföra allvarliga kliniska följder rekommenderas det att behandlingen med hydroxikarbamid avbryts om sådana symtom uppkommer hos patienter med myeloproliferativ sjukdom. Behandlingen ska fortsätta med alternativa cytoreduktiva läkemedel.

Patienten bör uppmanas att dricka tillräckligt.

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

Svåra magbesvär, såsom illamående, kräkningar och aptitlöshet beroende på kombinationsbehandling kan vanligtvis dämpas genom avbrott i behandlingen med Hydrea.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av hydroxikarbamid och andra myelosuppressiva medel eller strålbehandling kan öka risken för benmärgsdepression eller andra biverkningar.

Det föreligger en ökad risk för systemiska vaccinducerade sjukdomstillstånd med dödlig utgång vid samtidig användning av levande vacciner och hydroxikarbamid. Levande vacciner rekommenderas inte till immunsupprimerade patienter. Se avsnitt 4.4.

Eftersom hydroxikarbamid kan öka plasmakoncentrationen av urinsyra kan det vara nödvändigt att påbörja behandling med allopurinol eller justera dosen av allopurinol.

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

Enligt studier verkar hydroxiurea ha en störande effekt på enzymer (ureas, urikas och laktatdehydrogenas) som används vid analyser av urea, urinsyra och mjölksyra. Som följd av detta kan laboratoriesvar för patienter som behandlas med hydroxiurea visa felaktigt förhöjda värden av dessa.

Pankreatit (även dödlig) har förekommit hos HIV-patienter som samtidigt har behandlas med hydroxikarbamid och didanosin, med eller utan stavudin. Under övervakning efter marknadsintroduktion har levertoxicitet och dödlig leversvikt konstaterats hos HIV-patienter som behandlats med hydroxikarbamid och andra antiretrovirala läkemedel. Leverpåverkan med dödlig utgång har oftast rapporterats för patienter som behandlats med en kombination av hydroxikarbamid, didanosin och stavudin. Denna kombination bör undvikas. Perifer neuropati, i vissa fall svår, har rapporterats hos HIV-patienter som har fått hydroxikarbamid tillsammans med antiretrovirala läkemedel såsom didanosin, med eller utan stavudin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet: Azoospermi och oligospermi, ibland reversibel, har observerats hos män. Innan behandling påbörjas bör manliga patienter informeras om möjligheten att bevara spermier. Vid höga dosnivåer har hydroxiurea givit upphov till aspermatogenes hos råtta. Hos hund har reversibel aspermatogenes noterats vid höga dosnivåer. Hydroxyurea kan vara genotoxiskt. Män rekommenderas att använda en preventivmetod under behandling och minst 1 år efter avslutad behandling. Läkemedel som påverkar DNA-syntesen, såsom hydroxiurea, är potentiellt mutagena och detta bör beaktas före administrering till manliga och kvinnliga patienter som överväger att skaffa barn.

Graviditet: Hydroxikarbamid kan ge skadliga effekter på fostret vid administrering till gravida kvinnor. Hydroxikarbamid har en känd teratogen effekt hos djur. 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 kontrollerade studier med gravida kvinnor saknas. Om Hydrea används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med Hydrea bör hon upplysas om de potentiella riskerna för fostret. Patienter i fertil ålder bör använda en säker preventivmetod under behandling med Hydrea.

Amning: Hydroxikarbamid utsöndras i bröstmjölk. Mot bakgrund av risken för allvarliga biverkningar hos barnet, bör ställningstagande göras huruvida amningen eller behandlingen med Hydrea ska avbrytas, med beaktande av moderns behov av behandling.

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 Hydrea kan ge upphov till dåsigheit och andra neurologiska effekter (se avsnitt 4.8) kan reaktionsförmågan bli nedsatt.

4.8 Biverkningar

Nedan listade biverkningar baseras på biverkningar som observerats i kliniska studier på patienter som fått enbart hydroxikarbamid (n=625), samt på enstaka rapporter efter marknadsföringen där frekvensen inte kan bedömas. Frekvenserna definieras 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner	<i>Sällsynta:</i> gangrän
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Vanliga:</i> hudcancer
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> benmärgsfunktionsstörning, minskning av CD4-lymfocyter, leukopeni, trombocytopeni, anemi
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> anorexi <i>Sällsynta:</i> tumörlyssyndrom

Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i> desorientering, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> konvulsioner, yrsel, huvudvärk, perifer neuropati*, dåsighet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> pulmonell fibros, lunginfiltration, dyspné <i>Ingen känd frekvens:</i> interstitiell lungsjukdom, pneumonit, alveolit, allergisk alveolit, hosta
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> pankreatit (inklusive med dödlig utgång)*, illamående, kräkningar, diarré, stomatit, förstoppning, dyspepsi**, obehagskänsla i magen (magirritation)***, mukositis**
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> hepatotoxicitet*, förhöjda nivåer av leverenzymmer, kolestas, hepatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Ingen känd frekvens:</i> systemisk lupus erythematosus
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> utslag, alopeci, kutan vaskulit (vaskulit med ulcerationer)***, makulopapulärt hudutslag, dermatomyositis, erytem (i ansiktet eller på händer och fötter), papulärt utslag, hudexfoliation, hudsår, hyperpigmentering i huden, hudatrofi, nageldystrofi <i>Ingen känd frekvens:</i> nagelpigmentering, kutan lupus erythematosus
Njurar och urinvägar	<i>Mycket vanliga:</i> förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin, ökad mängd urinsyra i blodet, dysuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mycket vanliga:</i> azoospermi, oligospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> feber, köldrysningar, asteni, sjukdomskänsla

* Pankreatit (inklusive med dödlig utgång), hepatotoxicitet och svår perifer neuropati har förekommit 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 i genomsnitt 100/mm³.

** Kombination av hydroxikarbamid och strålbehandling kan förstärka vissa biverkningar som är förknippade med enbart strålbehandling, såsom magirritation och mukositis.

*** Kutan vaskulit såsom ulcerationer och gangrän har förekommit hos patienter med myeloproliferativa sjukdomar under behandling med hydroxikarbamid. De här biverkningarna var vanligast förekommande hos patienter som samtidigt behandlades med eller tidigare behandlats med interferon (se avsnitt 4.4).

Benmärgsdepression är en dosbegränsande toxicitet. Gastrointestinala biverkningar är vanliga, men förutsätter sällan dosreduktion eller behandlingsavbrott.

Patienter som tidigare erhållit strålbehandling kan få exacerbation av strålningserytem under behandling med Hydrexa.

Överkänslighet:

Läkemedelsinducerad feber

Hög feber (> 39 °C) som kräver behandling på sjukhus och samtidiga gastrointestinala, pulmonära,

muskuloskeletala, dermatologiska eller kardiovaskulära symtom, eller samtidiga symtom i lever- och gallvägar har rapporterats. Symtomen började i allmänhet inom 6 veckor efter att behandling med hydroxiurea påbörjats och försvann snabbt efter att behandlingen avslutats. Vid upprepad behandling har febern återkommit inom 24 timmar.

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

Akut mukokutan toxicitet har beskrivits hos patienter som erhållit hydroxikarbamid i doser flerfallt högre än de terapeutiska. Ömhet, hudrodnad och svullnad i handflator och fotsulor följt av hudavflagning på händer och fötter, svår, generaliserad hyperpigmentering i huden samt stomatit har även beskrivits.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Neoplastiska sjukdomar: Den precisa verkningsmekanismen med vilken hydroxikarbamid (hydroxiurea) utövar sin antineoplastiska effekt är okänd. Resultaten av studier på cellodlingar, råttor och människa stödjer hypotesen att hydroxikarbamid ger upphov till omedelbar hämning av DNA-syntesen genom att hämma ribonukleotidreduktas, dock utan att påverka RNA- eller proteinsyntesen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska informationen är mycket begränsad. Efter peroral administrering uppnås maximal plasmakoncentration inom 0,5–2 timmar. Hydroxikarbamid elimineras delvis via njurarna. Betydelsen av denna elimineringsväg är dock oklar då mycket varierande fraktioner av given dos utsöndras i urinen (9–95 %). Metabolismen hos människa har inte studerats. Hydroxikarbamid passerar blod-hjärnbarriären.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hydroxiurea är genotoxiskt och förmodas även vara karcinogent hos många arter, vilket tyder på karcinogen risk för människa. Inga karcinogenicitetsstudier på djur har utförts med hydroxikarbamid. Läkemedel som påverkar DNA-syntesen, såsom hydroxikarbamid kan vara potentiellt mutagena.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Vattenfri dinatriumfosfat
Vattenfri citronsyra
Magnesiumstearat
Gelatin
Erytrosin (E127)
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

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 kapslar, glasburk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighet bör iakttas vid hantering av cytostatika. Förvara Hydrea utom räckhåll för barn och husdjur. Personer som inte använder Hydrea får inte exponeras för produkten. Vidtag alltid åtgärder för att förhindra exponering. Som försiktighetsåtgärder rekommenderas att använda skyddshandskar och att tvätta händerna med tvål och vatten efter hantering av produkten. Om det rinner pulver ur kapseln ska pulvret omedelbart torkas upp med en fuktig engångshanduk. Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb AB
Box 1172
171 23 Solna
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13345

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.9.1999
Datum för den senaste förnyelsen: 4.1.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.3.2019