

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydrea 500 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää hydroksikarbamidia (hydroksiurea) 500 mg.

Apuaineet: laktoosimonohydraatti 42,2 mg/kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myeloproliferatiiviset tilat, esim. krooninen myeloinen leukemia, polysytemia vera ja essentiaalinen trombosytoosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annokset yli 1000 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 trombosyyttien 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 trombosytopenia (trombosyytit $<100 \times 10^9/l$). Verenkuvaa seurataan 3 kertaa viikossa. Annos lasketaan 20 mg:aan/kg/vrk, jos leukosyytit laskevat 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: Aloitusannos on 30 mg/kg/vrk viikon ajan. Sen jälkeen annetaan 15 mg/kg/vrk ja annosta lasketaan vähitellen mahdollisen trombosytopenian takia tai nostetaan asteittain 5 mg/kg/vrk kerrallaan, kunnes hematokriittiarvo on tyydyttävällä tasolla. Ylläpitoannos on 500–1000 mg/vrk, joskin joidenkin potilaiden oireet pysyvät hallinnassa niinkin alhaisella annoksella kuin 1000–1500 mg viikossa. Hoitoa jatketaan edelleen. Täydellinen verenkuvamääritys tulee tehdä joka 6–8 viikko.

Essentiaalinen trombosytoosi: Aloitusannos on 15 mg/kg/vrk. Annostus sovitetaan sen jälkeen siten, että trombosyyttien määrä pysyy alle $600 \times 10^9/l$ ja leukosyyttien määrä ei saa laskea alle $4 \times 10^9/l$.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta: annossuositusta ei voida antaa (ks. kohta 4.4).

Kapselit niellään kokonaisina.

Pediatriiset 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 hydroksikarbamidille tai apuaineille. Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hydrea-hoidon voi aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta sytostaattihoidosta tai hoidosta 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 (ks. kohta 4.3). 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.

Vaikea anemia on korjattava ennen Hydrea-lääkityksen aloittamista.

Erytrosyyttipoikkeavuudet: Hydrea-lääkityksen alkuvaiheeseen liittyy usein itsestään rajoittuva megaloblastinen erytropoieesi. Morfologiset muutokset muistuttavat pernisiöösianemian yhteydessä havaittavia muutoksia, mutta ne eivät johdu B₁₂-vitamiinin tai foolihapon puutteesta.

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.

lääkkäät 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.

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. 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.

Yhdistelmähoitosta 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.

Koska hydroksikarbamidi saattaa lisätä virtsahapon pitoisuutta plasmassa, saattaa allopurinolihoidon 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 määrittämisessä. Tämän seurauksena hydroksiurealla hoidetuilla potilailla saadaan näistä määrittämisistä virheellisesti suurentuneita 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 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

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 sikiön mahdollisesti kohdistuvista haitoista. Hedelmällisessä iässä olevien potilaiden pitää käyttää luotettavaa raskauden ehkäisy menetelmää Hydrea-lääkityksen aikana.

DNA-synteesiin vaikuttavat lääkeaineet, kuten hydroksikarbamidi, saattavat vaikuttaa mutageenisesti, mikä on otettava huomioon ennen niiden antamista niin mies- kuin naispuolisille potilaille, jotka harkitsevat hedelmöitystä. Suurilla annoksilla hydroksikarbamidi on aiheuttanut aspermatogeneesia rotalla. Koiralla on havaittu korjautuvaa aspermatogeneesia suurilla annostasoilla.

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: erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) erittäin harvinainen ($\geq 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	<i>Tuntematon:</i> kuoliot
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Tuntematon:</i> ihosyöpä
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> luuytimen toiminnanhäiriö, leukopenia, trombosytopenia <i>Yleinen:</i> anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Melko harvinainen:</i> anoreksia
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen:</i> desorientaatio, hallusinaatio
Hermosto	<i>Melko harvinainen:</i> kouristukset, huimaus, päänsärky <i>Tuntematon:</i> perifeerinen neuropatia*, uneliaisuus
Verisuonisto	<i>Tuntematon:</i> vaskuliitti (haavaumat)***
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon:</i> keuhkofibroosi, keuhkoinfiltraatti, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> pahoinvointi, oksentelu, ripuli, stomatiitti <i>Tuntematon:</i> ummetus, dyspepsia**, epämukava tunne vatsan alueella (vatsaärsytys)**, limakalvotulehdus**
Maksa ja sappi	<i>Tuntematon</i> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): haimatulehdus (myös kuolemaan johtanut)* ja maksatoksisuus*, maksaentsyymien nousu
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen:</i> ihottuma <i>Melko harvinainen:</i> alopesia <i>Tuntematon:</i> ihon vaskuliitit, makulopapulaarinen ihottuma, dermatomyosiitti, punoitus (kasvoissa tai raajojen alueella), papulaarinen ihottuma, ihon kuoriutumisen, ihoaavaumat, ihon hyperpigmentaatio, ihon atrofia, kynsien surkastuminen
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Tuntematon:</i> urean määrän nousu veressä, kreatiniinin määrän nousu veressä, dysuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Tuntematon:</i> kuume, vilunväristykset, heikotus, huonovointisuus
Tutkimukset	<i>Tuntematon:</i> virtsahapon määrän nousu veressä, CD4-lymfosyyttien määrän lasku*

* 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.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa hydroksikarbamidia annettiin sirppisoluanemiapotilaille, lääkityksen keskeyttämiseen johtavia syitä olivat yhdessä tapauksessa akuutti munuaisten vajaatoiminta, yhdessä tapauksessa äkillinen ja voimakasoireinen hepatiitti ja kahdessa tapauksessa luuydintoksisuus.

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

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. Soluyljelmillä, rotilla ja ihmisellä tehtyjen tutkimusten tulokset tukevat olettamusta, että hydroksikarbamidi aiheuttaa välittömän DNA-synteesin eston estämällä ribonukleotidireduktaasia vaikuttamatta kuitenkaan RNA- tai proteiinisynteesiin.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 15200
S-167 15 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13345

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.1999/4.1.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.7.2011