

## 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  $5 \times 10^9/l$  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

hydroksikarbamidihoitoa 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 -valmisteele.
- Vaikea luuydindepressio, leukosytopenia ( $< 2,5 \times 10^9$  leukosyyttiä/l), trombositopenia ( $< 100 \times 10^9$  trombosyyttiä/l) tai vaikea anemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

#### Hematologiset toksisuudet

Hydroksikarbamidi voi aiheuttaa luuydindepressiota, jonka ensimmäisenä ja yleisimpänä merkinä on leukopenia. Trombositopeniaa ja anemiaa esiintyy harvemmin ja ne ovat harvinaisia, jos potilaalla ei ole ensin ollut leukopeniaa. Potilaan täydellinen verenkuvaa, joka sisältää hemoglobiiniarvon, valkosolujen erittelylaskennan ja trombositit, on tarkistettava säännöllisin välein, myös sen jälkeen kun potilaan optimaalinen annos on määritetty. Kontrolliväli on valittava potilaskohtaisesti, mutta tavallisesti se on kerran viikossa. Jos valkosolujen määrä laskee alle  $2,5 \times 10^9/l$ , tai trombositit 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 megaloblastista erythropoiesia, joka paranee ilman hoitoa. Morfologinen muutos muistuttaa pernisiöosi anemiaa, mutta se ei liity B<sub>12</sub>-vitamiinin tai foolihapon puutukseen. Makrosytoosi voi peittää satunnaisen foolihapon puutoksen; seerumin foolihappopitoisuutta on suositeltavaa seurata säännöllisesti. Hydroksikarbamidia myeloproliferatiivisten sairauksien hoitoon saaneilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea anemia, häneltä on tutkittava laboratoriotestien avulla hemolyyysi. Jos hemolyyttisen anemian diagnoosi varmistuu, hydroksikarbamidihoito on lopetettava.

#### Hoidon aikainen seuranta

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

#### Sekundaarileukemia

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

### Ihosyöpä

Pitkääikaista 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.

### Säärihaavat

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

### Vaskuliittiin liittyvä toksisuus

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.

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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).

### Virtsahapon lisääntyminen seerumissa

Hydroksikarbamidihoidoa saaneiden potilaiden kohdalla on pidettävä mielessä mahdollisuus virtsahapon lisääntymiseen seerumissa, varsinkin jos hoitoa annetaan muiden sytotoksisten aineiden kanssa. Virtsahapon lisääntyminen voi johtaa kihdin tai pahimmillaan uraattinefropatian kehittymiseen. Tämän vuoksi on tärkeää tutkia virtsahappoarvot säännöllisesti. Potilaita tulee neuvoa juomaan runsaasti.

### 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 mitaustulosten vääristymiseen. Näiden tulosten kliininen relevanssi ei ole tiedossa.

### Käänteiskopioijaentsyymin estäjät

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

### Hedelmällisyys

Hydroksikarbamidi saattaa olla genotoksinen. Tämän vuoksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokkaita ehkäisymenetelmiä hydroksikarbamidihoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Hoitoa saavia miehiä on neuvottava käyttämään turvallista ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon jälkeen. Heille tulisi kertoa siemennesteen varastoimismahdollisuudesta 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).

### 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 infektiin. 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).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **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. Tutkimuksessa ACTG 5025 hydroksikarbamidilla sekä didanosiinilla, stavudiinilla ja indinaviirillä hoidettujen potilaiden CD4-solujen mediaanivähenemä oli noin 100/mm<sup>3</sup>. 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 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Miesten ja naisten ehkäisy

Hydroksikarbamidin mahdollisen genotoksisuuden takia (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä hydroksikarbamidihoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miehiä suositellaan käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja välttämään lapsen siittämistä hydroksikarbamidihoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

#### 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.

Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle tulee tarjota perinnöllisyysneuvontaa. Hydroksikarbamidi läpäisee istukan.

#### Imetys

Oribamide erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska hydroksikarbamidi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, on valittava joko imetyksen keskeyttäminen tai

hydroksikarbamidlääkityksen keskeyttäminen, ottaen huomioon lääkkeen tarpeellisuus äidille.

#### Hedelmällisyys

Koska hydroksikarbamidi saattaa olla genotoksinen, perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, jos potilas aikoo hankkia lapsia hydroksikarbamidihoidon jälkeen. Miehillä 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 koneidenkäyttökykyyn**

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).

<b>Infektiot</b>	<b>Harvinainen</b> Kuolio
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<b>Yleinen</b> Ihosyöpä (okasolusyöpä, tyvisolusyöpä)
<b>Veri ja imukudos</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Luuydindepressio, CD4-lymfosyyttien väheneminen, leukosytopenia, anemia, trombosytopenia  <b>Yleinen</b> Megaloblastia  <b>Tuntematon</b> Hemolyyttinen anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<b>Harvinainen</b> Yliherkkyysoireyhtymä
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Anoreksia  <b>Harvinainen</b> Tuumorilyysioireyhtymä  <b>Tuntematon</b> Hyperkalemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<b>Yleinen</b> Hallusinaatiot, desorientaatio

<b>Hermosto</b>	<b>Yleinen</b> Perifeerinen neuropatia <sup>1</sup> , uneliaisuus, neurologiset häiriöt, kuten päänsärky, heitehuimaus ja kouristukset
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<b>Yleinen</b> Keuhkofibroosi, keuhkopöhö, akuutit pulmonaariset reaktiot, joihin kuuluvat diffuusit keuhkoinfiltraatit, kuume ja hengenahdistus  <b>Tunte maton</b> Interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti, alveoliitti, allerginen alveoliitti, yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Pankreatiitti <sup>1</sup> , pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, stomatiitti, mukosiitti, vatsasaivat, dyspepsia, vatsakipu, meleena
<b>Maksa ja sappi</b>	<b>Yleinen</b> Hepatotoksisuus <sup>1</sup> , maksaentsyymien kohoaminen, kolestaasi, hepatiitti  <b>Melko harvinainen</b> Veren bilirubiinin kohoaminen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Ihon haavaumat (erityisesti säärihaavat), ihovaskuliitti, pruritus, violetinväriset papulat, dermatomyosiittia muistuttavat ihomuutokset, alopesia, makulopapulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihon atrofia, eryteema (esim. kasvojen eryteema, raajojen eryteema), ihon hyperpigmentaatio, kynsien häiriö (esim. kynsien pigmentaatio, kynsien atrofia)  <b>Melko harvinainen</b> Aktiivinen keratoosi  <b>Hyvin harvinainen</b> Systeeminen ja kutaaninen lupus erythematosus  <b>Tunte maton</b> Ihon kuivuminen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Dysuria, ohimenevä munuaistiehyiden vajaatoiminta, johon liittyy seerumin virtsahapon, urean ja kreatiniinin kohoaminen  <b>Hyvin harvinainen</b> Munuaisten toiminnan heikentyminen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Atsoospermia, oligospermia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Lääkekuume, astenia, vilunväristykset, huonovointisuus

<sup>1</sup>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 normaaliksi, kun hoito lopetetaan.

Hydroksikarbamidi voi vähentää raudan plasmapuhdistumaa ja erytrosyytien raudan hyväksikäyttöä. Se ei kuitenkaan näytä muuttavan punaisten verisolujen elinikää.

#### Immuunijärjestelmä

*Yliherkkyysoireet:* Korkeaa kuumetta (> 39 °C), joka on joissakin tapauksissa vaatinut sairaalahoitoa, on raportoitu, ja siihen on samanaikaisesti liittynyt ilmentymiä maha- ja suolikanavassa, keuhkoissa, tuki- ja liikuntaelimestössä, maksassa tai sapessa, ihossa tai sydän- ja verisuonielimestössä. Oireet puhkesivat tyypillisesti 6 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta ja korjautuivat heti hydroksikarbamidihoidon lopettamisen jälkeen. Kun lääkitys aloitettiin uudelleen, kuume palasi 24 tunnin kuluessa.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu hyponatremiatapauksia.

#### Ruoansulatuselimistö

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

#### Iho ja ihonalainen kudosa

Hydroksikarbamidi voi pahentaa sädehoidon aiheuttamaa limakalvojen tulehdusta. Se voi aiheuttaa eryteeman ja hyperpigmentaation uusiutumisen aikaisemmin sädehoitoa saaneissa kudoksissa.

Eryteemaa, ihon ja kynsien atrofiaa, ihon hilseilyä, violetinvärisiä papuloita, alopesiaa, dermatomyosiittia muistuttavia ihomuutoksia, aktiivista keratoosia, ihohaavoja (erityisesti säärihaavoja), ihovaskuliitti, pruritusta, ihon ja kynsien hyperpigmentaatiota sekä ihon kuivumista on havaittu useita vuosia kestäneen päivittäisen hydroksikarbamidylläpitohoidon seurauksena.

#### **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](http://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. Ensiohjitona 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-aivoesteen.

#### 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. Moninaisiin teratogeenisiin vaikutuksiin kuuluvat mm. useiden alkiodien kuolema, raajojen epämuodostumat, hermostolliset häiriöt ja jopa käyttäytymishäiriöt. Lisäksi hydroksikarbamidi vaikutti hiiren spermatogeneesiin 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, titaanidioksidi (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 pakkaus koko Läpipainopakkaus**

(PVC/ACLAR/Alu): 100 kapselia

tai

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kapseleita on käsiteltävä varoen. Potilaan tulee käyttää käsineitä tai pestä kädet huolellisesti kapselien käsittelyn jälkeen. Vaikka vaarat sikiölle ovatkin minimaalisia, raskaana olevien naisten tulee välttää kapselien käsittelyä.

Poista kapseli läpipainopakkauksesta seuraavasti:

- Paina kapseli folion läpi painamalla vain toisesta päästä.
- Älä paina kapselia keskeltä, sillä se voi murtua.

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](mailto:info@orifarm.com)

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36063

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.09.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.08.2024

## 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 trombocytemi eller polycytemia vera med hög risk för tromboemboliska komplikationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

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

Om antalet vita blodkroppar faller under  $2,5 \times 10^9/l$ , eller antalet blodplättar under  $100 \times 10^9/l$ , bör behandlingen avbrytas tills värdena ökar väsentligt mot det normala.

En adekvat försöksperiod för att bestämma den antineoplastiska effekten av 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 trombocytemi 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 att hydroxikarbamid kontinuerligt ges med en genomsnittlig daglig dos på 500 till 1000 mg.

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

#### *Pediatrik population*

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

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt njur- och/eller leverfunktion*

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

#### Administreringssätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Behandlingen bör avbrytas om överkänslighet mot 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**

#### Hematologiska toxiciteter

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

Vid anemi före eller under pågående behandling kan röda blodkroppar transfunderas vid behov. Megaloblastisk erythropoes som är självbegränsande, observeras ofta tidigt i behandlingen med hydroxikarbamid. De morfologiska förändringarna liknar pernicios anemi, men är inte relaterade till B<sub>12</sub> eller folsyrabrist. Makrocytos kan dölja sporadisk utveckling av folsyrabrist; regelbunden mätning av koncentrationen av folsyra i serum rekommenderas. Fall av hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter som behandlats med hydroxikarbamid för myeloproliferativa sjukdomar. Om patienter utvecklar svår anemi ska laboratorieprover utvärderas beträffande hemolys. Om hemolytisk anemi fastställs ska hydroxikarbamid sättas ut.

#### Övervakning under behandling

Under behandling med 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 iakttas när det gäller dessa patienter, särskilt i början av behandlingen.

#### Sekundär leukemi

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

### Hudcancer

Hudcancer har rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med hydroxikarbamid. Patienterna ska instrueras att skydda huden från solexponering. Patienterna ska också utföra egenkontroller av huden under behandling med hydroxikarbamid och efter att behandlingen har avbrutits. De ska även screenas för sekundära maligniteter i samband med regelbundna uppföljningsbesök.

### Bensår

Hydroxikarbamid kan medföra 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.

### Vaskulär toxicitet

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

### Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom, inklusive lungfibros, lunginfiltration, pneumonit och alveolit/allergisk alveolit har rapporterats hos patienter som behandlas för myeloproliferativ tumör och kan förknippas med dödlig utgång. Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra andningsvägssymtom ska noggrant övervakas, utredas och behandlas. Att omedelbart avbryta behandlingen med hydroxikarbamid och inleda behandling med kortikosteroider verkar avhjälpa lungproblemen (se avsnitt 4.8).

### Ökad halt av urinsyra i serum

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

### Interferens med laboratorietester

En publicerad studie har visat förhöjda laborativärden 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.

### Hämmare av omvänt transkriptas

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

### Fertilitet

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

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).

### 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

hämna 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).

#### Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **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. Patienter som behandlades med hydroxikarbamid i kombination med didanosin, stavudin och indinavir i studien ACTG 5025 visade en medianminskning av CD4-celler på cirka 100/mm<sup>3</sup>. Dessutom kan hydroxikarbamid öka potentiella biverkningar av NRTI såsom hepatotoxicitet, pankreatit och perifer neuropati (se avsnitt 4.8).

#### Vaccinationer

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Preventivmedel hos män och kvinnor

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

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

#### Graviditet

Hydroxikarbamid kan vara en potent mutagen. Djurstudier med hydroxikarbamid indikerade en ökad förekomst av fosterskador (se avsnitt 5.3). Hydroxikarbamid skall användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med hydroxikarbamid. Om graviditet inträffar under behandlingen bör genetisk rådgivning erbjudas. Hydroxikarbamid passerar placenta.

#### Amning

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

#### Fertilitet

Hydroxikarbamid kan ge fosterskador, därför rekommenderas genetisk rådgivning om en patient avser skaffa barn efter behandling med hydroxikarbamid. Män bör informeras om möjligheten att frysa ned

spermier före behandlingen. Fertiliteten hos män kan påverkas av behandlingen. Reversibel oligo- och azoospermi observeras mycket ofta.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Reaktionsförmågan kan vara nedsatt under behandling med 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).

<b>Infektioner och infestationer</b>	<b>Sällsynta</b> Gangrän
<b>Neoplasier, benigna och maligna (samt cystor och polyper)</b>	<b>Vanliga</b> Hudcancer (skivepitelcancer, basalcellskarcinom)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<b>Mycket vanliga</b> Benmärgsdepression, minskat antal CD4-lymfocyter, leukocytopeni, anemi, trombocytopeni  <b>Vanliga</b> Megaloblaster  <b>Ingen känd frekvens</b> Hemolytisk anemi
<b>Immunsystemet</b>	<b>Sällsynta</b> Överkänslighetsreaktioner
<b>Metabolism och nutrition</b>	<b>Mycket vanliga</b> Anorexi  <b>Sällsynta</b> Tumörlyssyndrom  <b>Ingen känd frekvens</b> Hyperkalemi
<b>Psykiska störningar</b>	<b>Vanliga</b> Hallucinationer, desorientering
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<b>Vanliga</b> Perifer neuropati <sup>1</sup> , somnolens, neurologiska rubbningar inklusive huvudvärk, yrsel och kramper
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<b>Vanliga</b> Lungfibros, lungödem, akuta lungreaktioner bestående av diffusa förändringar i lungvävnad p.g.a. infiltration, feber och dyspné,

	<b>Ingen känd frekvens</b> Interstitiell lungsjukdom, pneumonit, alveolit, allergisk alveolit, hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	<b>Mycket vanliga</b> Pankreatit <sup>1</sup> , illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, stomatit, mukositis, magbesvär, dyspepsi, buksmärta, melena
<b>Lever och gallvägar</b>	<b>Vanliga</b> Hepatotoxicitet <sup>1</sup> , förhöjda leverenzymmer, kolestas, hepatit  <b>Mindre vanliga</b> Förhöjt bilirubin i blodet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<b>Mycket vanliga</b> Hudsår (särskilt bensår), kutan vaskulit, klåda, violetta papler, dermatomyosit-liknande hudförändringar, alopeci, makulopapulösa utslag, hudfjällning, hudatrofi, erytem (t.ex. ansiktserytem, akralt erythema), hyperpigmentering av hud, nagelpåverkan (t.ex. nagelpigmentering, nagelatrofi)
	<b>Mindre vanliga</b> Aktinisk keratos  <b>Mycket sällsynta</b> Systemisk och kutan lupus erythematosus  <b>Ingen känd frekvens</b> Torr hud
<b>Njurar och urinvägar</b>	<b>Mycket vanliga</b> Dysuri, övergående nedsättning av njurarnas tubulära funktion åtföljd av förhöjd nivå av urinsyra, urea och kreatinin i blodet  <b>Mycket sällsynta</b> Försämrad njurfunktion
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	<b>Mycket vanliga</b> Azoospermi, oligospermi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<b>Mycket vanliga</b> Läkemedelsfeber, asteni, frossa, sjukdomskänsla
<sup>1</sup> 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.	

#### 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 B<sub>12</sub>.

Benmärgsdepression avtar emellertid när behandlingen avbryts.

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

### Immunsystemet

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

### Metabolism och nutrition

Fall av hyponatremi har observerats under lansering.

### Magtarmkanalen

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

### Hud och subkutan vävnad

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

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

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 avfjällning på händer och fötter, allvarlig allmän hyperpigmentering av huden och stomatit har också observerats.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

### Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för hydroxikarbamid är okänd. Den viktigaste effekten av hydroxikarbamid verkar vara en blockering av ribonukleotidreduktassystemet, vilket resulterar i

hämning av DNA-syntesen. Cellulär resistens orsakas vanligen av ökade ribonukleotidreduktasnivåer som ett resultat av genamplifiering.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

### Distribution

Hydroxikarbamid passerar blod-hjärnbarriären.

### Metabolism

Metabolism hydroxikarbamid har inte studerats ingående på människa.

### Eliminering

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Toxicitet vid upprepad dosering

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

### Reproduktionstoxicitet

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

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

### Gentoxicitet

Hydroxikarbamid uppvisade gentoxiska egenskaper i gängse testsystem.

### Karcinogenicitet

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll: Laktosmonohydrat, dinatriumfosfat, citronsyra, magnesiumstearat.

Kapselskal: Gelatin, titandioxid (E 171), erytrosin (E 127), indigotin (E 132), 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

eller

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

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna ska hanteras varsamt. Patienter bör använda handskar eller tvätta händerna noggrant efter att ha hanterat dem. Även om risken för fostret är minimal, bör gravida kvinnor undvika att hantera kapslarna.

För att ta ut kapseln ur blisterförpackningen:

- Tryck bara på ena änden av kapseln för att få ut den ur folien.
- Tryck inte på mitten av kapseln, eftersom kapseln kan gå sönder.

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](mailto: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**

19.08.2024