

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYDREA, 500 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kõvakapsel sisaldab 500 mg hüdroksükarbamiidi (hüdroksüurea)
INN. *Hydroxycarbamidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kapsli korpus on läbipaistmatu roosa, ots läbipaistmatu roheline ning mustaga trükitud "BMS 303".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline müeloidne leukeemia. Tõeline polütsüteemia, essentsiaalne trombotsüteemia. Emakakaela kartsinoomi ravi koos samaaegse kiiritusraviga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine peab põhinema patsiendi tegelikul või ideaalsel kehakaalul, olenevalt sellest, kumb on väiksem.

Soliiduumorid

80 mg/kg suu kaudu ühe annusena igal kolmandal päeval või 20...30 mg/kg ühe annusena iga päev. Vahelduv annustamine (pikema intervalliga) võib vähendada toksilisust (nt. luuüdi supressiooni).

Samaaegne kasutamine koos kiiritusraviga

80 mg/kg suu kaudu ühe annusena igal kolmandal päeval.

Ravi hüdroksükarbamiidiga alustatakse vähemalt 7 päeva enne kiiritusravi, jätkatakse kiiritusravi ajal ning ka pärast seda. Patsienti tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Resistentne krooniline müeloleukeemia

Annus on 20...30 mg/kg ühe annusena suu kaudu iga päev.

Hüdroksükarbamiidi kasvajavastase efektiivsuse kindlakstegemiseks on adekvaatne raviaeg 6 nädalat. Aktsepteeritava ravivastuse ilmnemisel tuleb ravi jätkata. Ravi tuleb katkestada, kui leukotsüütide arv langeb alla $2,5 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv alla $100 \times 10^9/l$. Vererakkude arvu tuleb kontrollida uuesti 3 päeva möödudes ja kui rakkude arv on märkimisväärselt normi suunas suurenenud, võib ravi taasalustada. Verelooma funktsioon taastub tavaliselt kiiresti. Kui kohene funktsiooni taastumine ei ole ilmnunud kombineeritud hüdroksükarbamiidi ja kiiritusravi korral, võib katkestada ka kiiritusravi. Aneemia, isegi raske aneemia korrigeerimine ei nõua tavaliselt Hydrea-ravi katkestamist.

Essentsiaalne trombotsüteemia

Hydrea algannus on 15 mg/kg päevas. Annust tuleb järgnevalt kohandada säilitamiseks trombotsüütide arvu alla $600 \times 10^9/l$ ilma et leukotsüütide arv langeks alla $4 \times 10^9/l$.

Tõeline polütsüteemia

Hydrea algannuseks on 15...20 mg/kg/päevas. Säilitusravi annus tuleb kohandada individuaalselt, hoides hematokriti väärtuse alla 45% ja trombotsüütide arvu alla $400 \times 10^9/l$. Enamusel patsientidest sobib hüdroksükarbamiidi säilitusannuseks 500...1000 mg päevas. Kui hematokrit ja trombotsüütide arv on piisavalt langenud, tuleb ravi jätkata.

Kasutamish juhend

Kui patsiendil on raskusi kapsli neelamisega, võib kapsli sisu segada klaasitäie veega ja juua koheselt (vt lõik 6.6). Mõned kasutatud abiainetest ei lahustu ning jäävad vedeliku pinnale.

Neerupuudulikkus

Kuna ekskretsioon toimub neerude kaudu, tuleb sellistele patsientidele Hydrea't manustada väiksemas annuses.

Maksapuudulikkus

Puuduvad andmed selle kohta, et maksafunktsiooni häire korral on annuse kohandamine vajalik.

Vajalik on hematoloogiliste näitajate jälgimine.

Kasutamine eakatel

Eakad patsiendid võivad vajada väiksemaid annuseid.

Annuse kohandamine

Juhul kui lisaks Hydrea'le manustatakse teisi müelosupressiivseid ravimeid, võib vajalikuks osutuda annuse kohandamine.

Hydrea't manustatakse ettevaatusega patsientidele, kes hiljuti on saanud kiiritusravi või kemoteraapiat teiste tsütotoksiliste ainetega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kombineeritud ravist põhjustatud raskeid seedetraktihäireid, nagu iiveldust, oksendamist ja anoreksiat, võib leevendada hüdroksükarbamiidravi ajutise katkestamisega.

Limaskesta põletikust tingitud valu või ebamugavustunnet kiirituskohal (mukosiiti) saab tavaliselt leevendada lokaalsete anesteetikumide ja suukaudsete valuvaigistitega. Raskekujulise reaktsiooni korral võib ravi hüdroksükarbamiidiga ajutiselt katkestada; väga raskel juhul võib ajutiselt katkestada ka kiiritusravi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

Leukopeenia (leukotsüüte $< 2,5 \times 10^9/l$), trombotsütopeenia (trombotsüüte alla $100 \times 10^9/l$) või raskekujuline aneemia.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hydrea'ga ei tohi ravi alustada luuüdi supressiooni korral, näiteks leukopeenia ($< 2,5 \times 10^9/l$) või trombotsütopeenia ($< 100 \times 10^9/l$) või tõsise aneemia korral. Ravi ajal hüdroksükarbamiidiga võib süveneda olemasolev luuüdi funktsioonihäire. Leukopeenia on selle esimene ja sagedasim manifestatsioon. Harvem on tekkinud trombotsütopeenia ja aneemia ning ilmnunud harva ilma eelneva leukopeeniata. Luuüdi supressioon tekib suurema tõenäosusega eelnevalt kiiritusravi või kemoteraapiat saanud patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Neil patsientidel tuleb Hydrea't kasutada ettevaatlikult. Hydrea-ravi katkestamisel on müelosupressioonist paranemine tavaliselt kiire. Raske aneemia korral tuleb aneemia ravi alustada enne hüdroksükarbamiidi määramist.

Erütrotsüütide morfoloogia muutused: ravi algul Hydrea'ga on sageli täheldatud iselimeeruvat megaloblastilist erütropoeesi. Erütrotsüütide morfoloogilised muutused sarnanevad pernitsioosse aneemiaga, kuid ei ole seotud vitamiin B₁₂ või foolhappe defitsiidiga. Makrotsütoos võib peita algavat foolhappe defitsiidi kujunemist, mistõttu võib olla vajalik foolhappe ennetav manustamine. Hüdroksükarbamiid võib aeglustada raua kliirensit ja vähendada raua utiliseerimise kiirust erütrotsüütide poolt, kuid see ei mõjuta erütrotsüütide eluea pikkust.

Varem kiiritusravi saanud patsientidel võib Hydrea kasutamisel kiiritusjärgne erüteem ägeneda.

HIV-infektsiooniga patsientidel, kellele manustatakse didanosini (stavudiiniga või ilma) ja hüdroksükarbamiidi, on täheldatud pankreatiiti (letaalse või mitteletaalse lõppega).

Turustamisjärgsetes uuringutes on täheldatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes on saanud retroviirusvastaseid ravimeid ja hüdroksükarbamiidi, hepatotoksilisust ja letaalse lõppega maksakahjustust; letaalse lõppega maksakahjustusi on täheldatud sagedamini patsientide hulgas, keda raviti didanosini, hüdroksükarbamiidi ja stavudiiniga. Selle kombinatsiooni kasutamisest tuleb

hoiduda. Perifeerset neuropaatiat, mõnel juhul tõsist, on täheldatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes said raviks hüdroksükarbamiidi kombinatsioonis viirusvastaste ainetega, sealhulgas didanosini koos või ilma stavudiiniga. (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vaskuliidiga kaasuvate nahakahjustuste hulka kuuluvat haavanduvat vaskuliiti ja gangreeni on täheldatud müeloproliferatiivse haigusega patsientidel hüdroksükarbamiidiga ravi ajal. Vaskuliidiga kaasuvat kahjustust on enamusel juhtudest kirjeldatud patsientidel, kes hiljuti on saanud interferoonravi. Seoses võimalike tõsiste kliiniliste tagajärgedega müeloproliferatiivse haigusega patsientidel, tuleb ravi hüdroksükarbamiidiga katkestada, kui ilmnevad haavanduva vaskuliidi nähud ning asendada alternatiivse antineoplastilise ravimiga. Patsientidele tuleb soovitada kasutada piisavas koguses vedelikku.

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb hüdroksükarbamiidi kasutada ettevaatlikult.

Kasutamine lastel

Lastel kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

Kasutamine eakatel

Eakad patsiendid võivad hüdroksükarbamiidi suhtes olla tundlikumad ning vajada väiksemaid annuseid.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Hüdroksükarbamiidil on selgelt väljendunud genotoksiline toime paljudel loomaliikidel ning on potentsiaalne kartsinogeen ka inimesele. Müeloproliferatiivsete häirete, nagu tõeline polütsüteemia ja trombotsüteemia korral pikaajaliselt hüdroksükarbamiidi saavatel patsientidel on täheldatud sekundaarset leukeemiat. Ei ole teada, kas leukemogeenne toime on seotud hüdroksükarbamiidiga või patsiendi olemasoleva haigusega. Pikaajaliselt hüdroksükarbamiidi kasutanud patsientidel on täheldatud ka nahavähki.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse häirega, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi puuduliku imendumisega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne hüdroksükarbamiidi ja teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamine või kasutamine koos kiiritusraviga võib suurendada mõju luuüdile või tõsta kõrvaltoimete sagedust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hüdroksükarbamiid võib suurendada nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitorite kõrvaltoimete pankreatiidi ja perifeerse neuropaatia esinemist.

Hüdroksükarbamiidi võimalike koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole uuringuid läbi viidud.

Uuringutes on selgunud, et hüdroksüüreal on analüütiline koostoime ensüümidega (ureaas, urikaas ja laktaatdehüdrogenaas) mida kasutatakse urea, kusihappe ja piimhappe määramisel ning seetõttu võivad hüdroksüürealiga ravitud patsientidel nende analüüsides tulemused osutada kõrgele tasele.

4.6 Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal manustatuna võib Hydrea põhjustada tõsiseid sünnidefekte. Kui Hydrea't kasutatakse raseduse ajal või naine rasestub ravi ajal, tuleb patsienti võimalikust ohust lootele informeerida.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasestumisest hoiduda. Mehed peaksid ravi ajal ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast ravi kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 5.3).

Hüdroksükarbamiid eritub rinnapiima. Arvestades hüdroksükarbamiidi võimalike tõsiste kõrvaltoimete imikutele tuleb ravi vajadust emale tõsiselt kaaluda ning lõpetada imiku rinnaga toitmine või Hydrea-ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Hüdroksükarbamiid võib põhjustada unisust ja teisi neuroloogilisi nähte (vt lõik 4.8), tähelepanuvõime

võib olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mis on vähemalt arvatavalt seotud Hydrea kasutamisega. Kõrvaltoimed on grupeeritud organsüsteemide kaupa vastavalt MedDRA terminoloogiale.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	teadmata	gangreen
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	teadmata	nahavähk
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	teadmata	luuüdi depressioon, CD4 lümfotsüütide arvu vähenemine, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	teadmata	anoreksia
Psühhiaatrilised häired	teadmata	hallutsinatsioonid, desorientatsioon
Närvisüsteemi häired	teadmata	krambid, peapööritus, perifeerne neuropaatia, unisus, peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	teadmata	kopsu fibroos, kopsu infiltraat, düspnoe
<u>Seedetrakti häired</u>	teadmata	pankreatiit, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, stomatiit, kõhukinnisus, mukosiit, ebamugavustunne kõhus, düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	teadmata	hepatotoksilisus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
<u>Naha ja nahaaluse koe kahjustused</u>	teadmata	naha vaskuliit, dermatomüosiit, alopeetsia, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, naha eksfoliatsioon, nahaatroofia, haavand, näo erüteem, perifeerne erüteem, naha hüperpigmentatsioon, küünte muutused
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	teadmata	düsuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere kusihahe sisalduse suurenemine
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	teadmata	palavik, asteenia, külmavärinad, üldine haiglane olek

HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad samaaegselt hüdroksükarbamiidi ja retroviirusevastast ravi, eriti didanosini koos stavudiiniga, on täheldatud pankreatiiti (letaalse või mitteletaalse lõppega), hepatotoksilisust ja perifeerset neuropaatiat. Patsientidel, keda uuringus ACTG 5025 raviti hüdroksükarbamiidiga kombinatsioonis didanosini, stavudiini ja indinaviiriga, täheldati CD4 rakkude keskmist langust 100/mm³ võrra (vt lõik 4.4).

Pikaajaliselt iga päev Hydrea säilitusravi saanud mõnel patsiendil on mitme aasta möödudes tekkinud hüperpigmentatsioon, erüteem ning naha ja küünte atroofia; naha ketendamine, lillad paapulid ja alopeetsia.

Vaskuliidiga kaasuvate nahakahjustuste hulka kuuluvat haavanduvat vaskuliiti ja gangreeni on täheldatud müeloproliiferatiivse haigusega patsientidel hüdroksükarbamiidiga ravi ajal. Vaskuliidiga kaasuvat kahjustust on enamusel juhtudest kirjeldatud patsientidel, kes hiljuti on saanud interferoonravi (vt lõik 4.4).

Hydrea ja kiiritusravi kombinatsioon

Hydrea ja kiiritusravi kombineerimisel on täheldatud kõrvaltoimeid, mis on sarnased hüdroksükarbamiidi monoteeraapia korral tekkinud kõrvaltoimetega. Nendeks on peamiselt luuüdi

depressioon (aneemia ja leukopeenia) ja seedehäired. Peaaegu kõigil patsientidel, kes saavad adekvaatsetes annustes hüdroksükarbamiidi ja kiiritusravi, on tekkinud leukopeenia. Trombotsüütide arv on harva langenud alla $100 \times 10^9/l$ ainult väljendunud leukopeeniajuhtude korral. Hydrea võib tugevdada mõne tavaliselt kiiritusravi korral esineva kõrvaltoime esinemist, nagu näiteks seedetrakti ärritus ja mukosiit.

4.9 Üleannustamine

Esmaabiks tuleb teha maoloputus, millele järgneb toetav ravi ja vereloomesüsteemi jälgimine. Patsientidel, kes on saanud tavalistest annustest mitmekordselt suuremaid hüdroksükarbamiidi annuseid, tekkisid ägedad mukokutaansed reaktsioonid: limaskestade valulikkus, violetne erüteem, peopesade ja jalataldade turse, millele järgnes naha ketendamine, naha intensiivne generaliseerunud hüperpigmentatsioon ja stomatiit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: teised antineoplastilised ained ATC-kood: L01XX05

Täpne antineoplastiline toimemehhanism ei ole teada. Erinevad uuringud koekultuuridel, rottidel ja inimesel toetuvad hüpoteesile, et hüdroksükarbamiid inhibeerib DNA sünteesi toimides ribonukleotiidi reduktaasi inhibiitorina, ribonukleiinühape või proteiini sünteesi mõjutamata.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub hüdroksükarbamiid seedetraktist hästi. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub keskmiselt 1...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Annuse suurendamisel on täheldatud ebaproportsionaalselt suuremat maksimaalset kontsentratsiooni ja AUCd. Andmed toidu mõjust hüdroksükarbamiidi imendumisele puuduvad.

Jaotumine

Hüdroksükarbamiid jaotub kiirelt ja ulatuslikult kogu organismis ning eeldatav jaotusruumala hõlmab kogu kehavedelikku. Plasmas ja astsiidivedelikus oli kontsentratsioonide suhe vahemikus 2:1 kuni 7,5:1. Hüdroksükarbamiid kontsentreerub leukotsüütidesse ja erütrotsüütidesse. Hüdroksükarbamiid läbib hematoentsefaalbarjääri.

Metabolism

Kuni 50% suukaudsest annusest metaboliseerub lõplikult kirjeldamata teid mööda. Üks metabolismirada on arvatavasti küllastuse saavutatav metabolism maksas. Teiseks vähemtähtsaks metabolismirajaks võib olla transformatsioon atseethüdroksaamhappeks soolebakterites leiduva ureaasi toimet.

Eritumine

Hüdroksükarbamiidi eritumine inimesel on lineaarne ning toimub neerude kaudu. Maliigsete kasvajatega patsientidel eritus 30...55% manustatud annusest neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringus keskmine letaalne annus (LD_{50}) saavutati hüdroksükarbamiidi ühekordse suukaudse annusega hiirtele 7330 mg/kg ja rottidele 5780 mg/kg. Alaägeda ja kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel oli peamiseks patoloogiliseks leiuks ilmselt annusest sõltuv kerge kuni keskmise raskusega luuüdi hüpoplaasia ja kopsuturse ning kopsuinfiltraadid. Suurimate annuste kasutamisel (1260 mg/kg/päevas 37 päeva jooksul, seejärel 2520 mg/kg/päevas 40 päeva jooksul) ilmnes testiste atroofia ja aspermatogenees; mitmel loomal ilmnes maksarakkude kahjustus koos rasvdüstroofiaga.

Koortel tekkis põhiliselt kerge kuni keskmise raskusega luuüdi depressioon, välja arvatud väikeste annuste kasutamisel.

Lisaks tekkis suurte annuste kasutamisel (140...420 mg või 140....1260 mg/kg/nädalas manustatuna üle 3 või 7 päeva igal nädalal 12 nädala jooksul) kasvupeetus, kergelt suurenenud glükoosisisaldus veres ja maksa või põrna hemosideroos; ilmnes ka pöörduv spermatogeneesi pärssumine. Ahvidel tekkisid luuüdi depressioon, põrna lümfoidse koe atroofia, degeneratiivsed muutused peen- ja jämesoole epiteelis. Suurimate, sageli letaalse annuste (400...800 mg/kg/päevas 7...15 päeva jooksul) kasutamisel tekkisid kopsudes, ajus ja kuseteedes hemorraagia ja turse. Kliinilistest annustest suuremate annuste kasutamisel ilmnemise mõnedel loomaliikidel südame löögisageduse ja vererõhu muutused, ortostaatiline hüpotensioon, EKG-muutused ja kerge hemolüüs ja/või methemoglobineemia.

Arvukates loomadega teostatud uuringutes on hüdroksükarbamiid osutunud tugevaks teratogeeniks. Pikaajalisi tavapäraseid kartsinogeensuuringuid ei ole hüdroksükarbamiidiga läbi viidud. Hüdroksükarbamiidi manustamisel isastele rottidele annuses 60 mg/kg päevas (ligikaudu 0,3 kordne inimesele soovitatav maksimaalannus arvutatuna mg/m² põhjal) põhjustas testise atroofia, spermatogeneesi vähenemise ning vähendas oluliselt võimet viljastada emaseid..

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

laktoosmonohüdraat
veevaba dinaatriumvesinikfosfaat
veevaba sidrunhape
magneesiumstearaat

Kapsli kest (roheline):

kollane raudoksiid (E172)
indigokarmiin (E132)
titaandioksiid (E171)
zelatiin

Kapsli kest (roosa):

titaandioksiid (E171)
erütrosiin (E127)
zelatiin

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril kuni 25°C. Hoida purk tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõvakapslid on pakendatud punakaspruuni klaaspurki, millel on vahtpolüetüleen/PVDC tihendiga alumiiniumist keeratav kork. Klaaspurgis on 100 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käitlemiseks

Ravimi õige kasutamise ja hävitamise osas tuleb järgida kasvajatevastaste ravimite kasutamise

nõudeid.

Informatsioon patsiendile

Juhul kui patsient manustab ravimit avades kapsli ja puistates sisu veeklaasi (vt lõik 4.2), tuleb tema tähelepanu juhtida asjaolule, et tegemist on tugevatoimelise ravimiga, mida tuleb käsitseda ettevaatusega. Kapslit avades ei tohi pulber sattuda nahale või limaskestale, vältida tuleb selle sissehingamist kapslite avamisel.

Inimesed, kes ei kasuta Hydreat, peavad vältima juhuslikku kokkupuudet ravimiga. Kokkupuute riski vähendamiseks tuleb Hydrea käitlemisel kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid. Enne ja pärast Hydrea purgi või kapslite käsitlemist tuleb käed pesta.

Juhul kui pulber pudeneb laiali, tuleb see koheselt puhastada märja ühekordselt kasutatava lapiga, lapp nagu ka tühjad kapslid asetada kilekotti ning visata ära. Hydrea tuleb hoida lastele ja koduloomadele kättesaamatus kohas.

Vähendamaks võimalust kokkupuuteks nahaga tuleb Hydrea kapslite käitlemisel alati kanda ühekordselt kasutatavaid kindaid. Käitlemine hõlmab tegevust haiglas, apteegis, hoiuruumides või ambulatoorset kasutamist, sealhulgas ravimi pakendi avamist, kontrollimist, transporti osakonnas, annuse ettevalmistamist ja manustamist.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

First Pharma OÜ
Endla 69/Keemia 4
10615 Tallinn
Eesti

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

824713

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

3.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2013