

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xromi 100 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én ml opløsning indeholder 100 mg hydroxycarbamid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Én ml opløsning indeholder 0,5 mg methylhydroxybenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs til bleggul, viskøs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xromi er indiceret til forebyggelse af vasookklusive komplikationer ved seglcelleanæmi hos patienter over 9 måneder.

4.2 Dosering og administration

Behandling med hydroxycarbamid bør overvåges af en læge eller anden sundhedsperson med erfaring i behandling af patienter med seglcelleanæmi.

Dosering

Doseringen beregnes ud fra patientens legemsvægt (kg).

Den sædvanlige startdosis af hydroxycarbamid er 15 mg/kg/dag, og den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 20-25 mg/kg/dag. Den maksimale dosis er 35 mg/kg/dag. Fuld blodtælling, herunder retikulocytal og differentialtælling af hvide blodlegemer, bør monitoreres en gang om måneden i de første 2 måneder efter behandlingsstart.

Der bør stiles mod et absolut neutrofiltal på 1.500-4.000/ μ l, og trombocytallet bør holdes på $> 80.000/\mu$ l. Hvis der opstår neutropeni eller trombocytopeni, bør administration af hydroxycarbamid midlertidigt pauseres, og fuld blodtælling med differentialtælling af hvide blodlegemer bør monitoreres ugentligt. Når blodtallene er blevet bedre, bør behandlingen med hydroxycarbamid genoptages i en dosis, der er 5 mg/kg/dag lavere end den dosis, der blev givet før cytopeniens debut.

Hvis dosiseskalering vurderes relevant baseret på kliniske fund og laboratorieresultater, bør følgende fremgangsmåde følges:

- Dosen bør øges med trin a 5 mg/kg/dag hver 8. uge.
- Dosen bør fortsat øges, indtil der opnås mild myelosuppression (absolut neutrofiltal på 1.500-4.000/ μ l), op til maksimalt 35 mg/kg/dag.
- Fuld blodtælling, herunder retikulocytal og differentialtælling af hvide blodlegemer, bør monitoreres mindst hver 4. uge under justeringen af dosis.

Når den maksimalt tolererede dosis er fastlagt, bør de sikkerhedsmæssige laboratorieanalyser omfatte fuld blodtælling, herunder retikulocytal, trombocytal og differentialtælling af hvide blodlegemer, hver 2.-3. måned.

Erytrocyttal, middelcellevolumen (MCV) og niveauet af føtalt hæmoglobin (HbF) br overvåges for tegn på konsistente eller progressive laboratorieværdier. En manglende stigning i MCV eller HbF (eller begge dele) er dog ikke en indikation for at ophøre med behandlingen, hvis patienten udviser klinisk respons (f.eks. lavere forekomst af smerter eller færre indlæggelser).

Det kan tage 3-6 måneder at opnå klinisk respons ved behandling med hydroxycarbamid, og derfor er det nødvendigt med en afprøvning af den maksimalt tolererede dosis i 6 måneder, inden seponering overvejes ved behandlingssvigt (uanset om dette skyldes manglende kompliance eller manglende behandlingsrespons).

Særlige populationer

ldre

ldre patienter kan være mere følsomme over for den myelosuppressive effekt af hydroxycarbamid og kan have behov for en lavere dosering.

Nedsat nyrefunktion

Da renal udskillelse er en af eliminationsvejene, bør det overvejes at reducere dosen af hydroxycarbamid hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med en kreatininclearance (CrCl) ≤ 60 ml/min bør den indledende dosis af hydroxycarbamid reduceres med 50 %. Tæt overvågning af blodparametre anbefales hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Hydroxycarbamid må ikke gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen data, der understøtter specifik dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion. Tæt overvågning af blodparametre anbefales hos disse patienter. Af sikkerhedsmæssige hensyn er hydroxycarbamid kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Børn under 9 måneder

Sikkerheden og virkningen ved hydroxycarbamid hos børn i alderen 0 til 9 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Xromi er til oral anvendelse.

Der medfølger to doseringsprøjter (en 3 ml og en 10 ml) for at sikre nøjagtig afmåling af den ordinerede dosis oral opløsning. Det anbefales, at sundhedspersonen fortæller patienten eller omsorgspersonen, hvilken sprjtte der skal anvendes, så det sikres, at den rigtige mængde administreres.

Den lille 3-ml-sprjtte, der er markeret fra 0,5-3 ml, er til afmåling af doser på 3 ml eller derunder. Denne sprjtte br anbefales til doser på 3 ml eller derunder (hver 0,1 ml-graduering svarer til 10 mg hydroxycarbamid).

Den store 10-ml-sprjtte, der er markeret fra 1-10 ml, er til afmåling af doser på mere end 3 ml. Denne sprjtte br anbefales til doser på mere end 3 ml (hver 0,5 ml-graduering svarer til 50 mg hydroxycarbamid).

Hos voksne patienter, der ikke har svært ved at synke, kan en fast oral formulering være mere hensigtsmæssig og bekvem.

Xromi kan tages sammen med eller efter måltider nr som helst på dagen, men den enkelte patient br standardisere administrationsmetoden og -tidspunktet.

For at sikre korrekt og konsistent dosisafgivelse til maven, bør patienten drikke vand efter hver dosis Xromi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min).
Toksiske niveauer af myelosuppression som beskrevet i pkt. 4.2. Amning (se pkt. 4.6).
Graviditet (se pkt. 4.6).
Samtidige antiretrovirale lægemidler mod hiv (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Knoglemarvsdepression

Vurdering af fuld blodstatus, herunder eventuelt knoglemarvsvurdering, og vurdering af nyre- og leverfunktion bør foretages før og gentagne gange under behandlingen. Hvis der konstateres knoglemarvsdepression, bør behandling med hydroxycarbamid ikke iværksættes.

Fuld blodtælling, herunder differentieltælling af hvide blodlegemer, retikulocytal og trombocytal, bør monitoreres regelmæssigt (se pkt. 4.2).

Hydroxycarbamid kan medføre knoglemarvsdepression, hvor leukopeni typisk er det første og mest almindelige symptom. Trombocytopeni og anæmi optræder mindre ofte og ses sjældent uden forudgående leukopeni. Der er større sandsynlighed for knoglemarvsdepression hos patienter, der tidligere har fået strålebehandling eller cytotoxisk kemoterapi. Hydroxycarbamid bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Myelosuppression bedres hurtigt efter afbrydelse af behandlingen med hydroxycarbamid.

Derefter kan behandlingen med hydroxycarbamid genoptages i en lavere dosis (se pkt. 4.2).

Svær anæmi skal korrigeres med substitutionsbehandling med fuldblod, før behandling med hydroxycarbamid iværksættes. Hvis der under behandlingen opstår anæmi, skal anæmien korrigeres uden at afbryde behandlingen med hydroxycarbamid. Erytrocyt-relaterede anomalier, herunder megaloblastisk erythropoiese, der er selvbegrænsende, ses ofte tidligt i forløbet ved behandling med hydroxycarbamid. Den morfologiske ændring minder om pernicios anæmi, men er ikke relateret til mangel på vitamin B₁₂ eller folinsyre. Makrocytosen kan maskere eventuel udvikling af folinsyremangel, og derfor anbefales regelmæssig vurdering af folinsyre i serum. Hydroxycarbamid kan også forsinke clearance af plasmajern og reducere erytrocytternes jernanvendelse, men ser ikke ud til at ændre de røde blodlegemers overlevelsestid.

Andet

Patienter, der tidligere har fået strålebehandling, kan opleve en forværring af strålebehandlingsrelateret erytem ved administration af hydroxycarbamid.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Hydroxycarbamid bør anvendes med forsigtighed hos patienter med markant nedsat nyrefunktion. Hydroxycarbamid kan forårsage levertoksicitet, og derfor bør der foretages leverfunktionstest under behandlingen.

Blodparametre for nedsat nyre- og leverfunktion bør overvåges tæt, og hydroxycarbamid bør om nødvendigt seponeres. Behandlingen med hydroxycarbamid bør genoptages ved en lavere dosis, hvis det vurderes at være relevant.

Hiv-patienter

Hydroxycarbamid må ikke anvendes i kombination med antiretrovirale lægemidler mod hiv, da det kan medføre behandlingssvigt og toksiciteter (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos hiv-patienter (se pkt. 4.3 og 4.5).

Sekundær leukæmi og hudkræft

Der er rapporteret om sekundær leukæmi hos patienter i længerevarende behandling med hydroxycarbamid mod myeloproliferative forstyrrelser som f.eks. polycytæmi. Det vides ikke, om denne leukæmogene effekt er en sekundær virkning ved hydroxycarbamid eller forbundet med patientens underliggende sygdom. Der er rapporteret om hudkræft hos patienter i længerevarende behandling med hydroxycarbamid. Patienterne bør oplyses om, at de skal beskytte huden mod sollys. Desuden bør patienterne selv inspicere deres hud under og efter behandlingen med hydroxycarbamid. De bør også screenes for sekundære maligniteter ved de rutinemæssige opfølgingsbesøg.

Toksiciteter, der er forbundet med kutan vaskulitis

Toksiciteter, der er forbundet med kutan vaskulitis, herunder vaskulitsår og gangræn, er set hos patienter med myeloproliferative forstyrrelser under behandling med hydroxycarbamid. Risikoen for toksiciteter, der er forbundet med vaskulitis, er øget hos patienter, der tidligere har været eller aktuelt er i behandling med interferon. Fordelingen af vaskulitsår på fingre og tæer og den progressive kliniske adfærd ved perifer vaskulær insufficiens, der fører til digitalt infarkt eller gangræn, var helt anderledes end de typiske hudsår, der normalt beskrives ved hydroxycarbamid. Da der er rapporteret om potentielt alvorlige kliniske udfald ved kutane vaskulitsår hos patienter med myeloproliferativ sygdom, bør hydroxycarbamid seponeres, hvis der udvikles kutane vaskulitsår.

Vaccinationer

Samtidig anvendelse af hydroxycarbamid og en levende virusvaccine kan potensere replikationen af vaccinevirusset og/eller forstærke nogle af bivirkningerne ved vaccinevirusset, da de normale forsvarsmekanismer kan blive supprimeret af hydroxycarbamid. Vaccination med en levende vaccine hos en patient, der får hydroxycarbamid, kan medføre svær infektion. Patientens antistofrespons på vacciner kan være nedsat. Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med hydroxycarbamid og i mindst 6 måneder efter behandlingens afslutning; en speciallæge bør tages med på råd i hvert enkelt tilfælde (se pkt. 4.5).

Bensår

Hos patienter med bensår bør hydroxycarbamid anvendes med forsigtighed. Bensår er en almindelig komplikation ved seglcelleanæmi, men der er også rapporteret om bensår hos patienter behandlet med hydroxycarbamid.

Karcinogenicitet

Hydroxycarbamid er utvetydigt genotoksisk i en lang række testsystemer. Hydroxycarbamid formodes at være karcinogent på tværs af arter (se pkt. 5.3).

Sikker håndtering af opløsningen

Forældre og omsorgspersoner bør undgå, at hydroxycarbamid kommer i kontakt med hud og slimhinder. Hvis opløsningen kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal den straks vaskes grundigt af med vand og sæbe (se pkt. 6.6).

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat (E218), der kan forårsage allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Den myelosuppressive aktivitet kan potenseres af tidligere eller samtidig strålebehandling eller cytotoxisk kemoterapi.

Samtidig anvendelse af hydroxycarbamid og andre myelosuppressive lægemidler eller strålebehandling kan øge knoglemarvsdepression, gastrointestinale forstyrrelser eller mucositis. Erytem forårsaget af strålebehandling kan forværres ved brug af hydroxycarbamid.

Patienter må ikke få hydroxycarbamid samtidig med antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.3 og 4.4). Letal og ikke-letal pankreatitis er set hos hivsmittede patienter under behandling med hydroxycarbamid og didanosin, med eller uden stavudin.

Der er efter markedsføringen rapporteret om levertoksicitet og leversvigt med dødelig udgang hos hivsmittede patienter i behandling med hydroxycarbamid og andre antiretrovirale lægemidler. Der er oftest rapporteret om letale leverhændelser hos patienter i behandling med en kombination af hydroxycarbamid, didanosin og stavudin.

Der er rapporteret om perifer neuropati, herunder svære tilfælde, hos hivsmittede patienter i behandling med hydroxycarbamid i kombination med antiretrovirale lægemidler, herunder didanosin, med eller uden stavudin (se pkt. 4.4).

Patienter i behandling med hydroxycarbamid i kombination med didanosin, stavudin og indinavir udviste et mediant fald i CD4-celler på ca. 100/mm³.

Studier har vist, at der er analytisk interferens mellem hydroxycarbamid og de enzymer (urease, uricase og laktatdehydrogenase), der anvendes til bestemmelse af urinstof, urinsyre og mælkesyre, hvilket giver falsk forhøjede værdier af disse hos patienter i behandling med hydroxycarbamid.

Vaccinationer

Der er øget risiko for svære og letale infektioner ved samtidig anvendelse af levende vacciner.

Levende vacciner anbefales ikke hos immunsupprimerede patienter.

Samtidig anvendelse af hydroxycarbamid og en levende virusvaccine kan potentielt replikationen af vaccinevirusset og/eller forstærke bivirkningerne ved vaccinevirusset, da de normale forsvarsmekanismer kan blive supprimeret af hydroxycarbamid. Vaccination med en levende vaccine hos en patient, der får hydroxycarbamid, kan medføre svære infektioner. Generelt kan patientens antistofrespons på vacciner være nedsat. Behandling med hydroxycarbamid og samtidig immunisering med levende vacciner bør kun ske, hvis fordelene klart opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

Toksiciteter, der er forbundet med kutan vaskulitis, herunder vaskulitsår og gangræn, er set hos patienter med myeloproliferative forstyrrelser under behandling med hydroxycarbamid. Der er oftest rapporteret om sådanne toksiciteter, der er forbundet med vaskulitis, hos patienter, der tidligere har været eller aktuelt er i behandling med interferon (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention til mænd og kvinder

Lægemidler, der påvirker DNA-syntesen, f.eks. hydroxycarbamid, kan være potente mutagene aktive stoffer. Der bør tages nøje hensyn til dette forhold, før lægemidlet administreres til mandlige eller kvindelige patienter, der overvejer at få børn.

Både mandlige og kvindelige patienter bør rådes til at anvende sikker prævention før og under behandlingen med hydroxycarbamid.

Graviditet

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se punkt 5.3). Patienter, der får hydroxycarbamid, bør gøres opmærksomme på den risiko for fosteret.

Der er begrænsede mængder data for brugen af hydroxycarbamid fra gravide kvinder.

Hydroxycarbamid kan forårsage fosterskader, hvis det gives til en gravid kvinde. Det må derfor ikke gives til gravide patienter.

Patienter i behandling med hydroxycarbamid, der ønsker at få børn, bør om muligt være ophørt med behandlingen i 3-6 måneder, før de bliver gravide.

Patienterne skal oplyses om, at de straks skal kontakte lægen ved formodet graviditet.

Amning

Hydroxycarbamid udskilles i human mælk. Da der kan være risiko for alvorlige bivirkninger hos diende spædbørn, skal amning ophøre under behandling med hydroxycarbamid.

Fertilitet

Fertiliteten hos mænd kan blive påvirket af behandlingen. Der er meget hyppigt set reversibel oligo- og azoospermi hos mænd, om end disse forstyrrelser også kan være forbundet med den underliggende sygdom. Der er set nedsat fertilitet hos hanrotter (se pkt. 5.3).

Sundhedspersoner bør underrette mandlige patienter om muligheden for opbevaring af sæd (kryopræserving) inden behandlingsstart.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Hydroxycarbamid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienterne bør oplyses om, at de ikke bør føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig svimle under behandlingen med hydroxycarbamid.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for hydroxycarbamid ved seglcelleanæmi blev fastlagt ud fra kliniske forsøg og bekræftet med langtidskohortestudier med op til 1935 voksne og børn på over 9 måneder.

Resumé af sikkerhedsprofilen

Knoglemarvsdepression, der er den væsentligste toksiske virkning ved hydroxycarbamid, er dosisrelateret. Ved lavere doser er der hyppigt rapporteret om let, forbigående og reversibel cytopeni hos patienter med seglcelleanæmi, hvilket formodes at skyldes hydroxycarbamids farmakologi.

Hydroxycarbamid påvirker spermatogenesisen, og der er derfor meget hyppigt rapporteret om oligospermi og azoospermi.

Andre hyppigt indberettede bivirkninger omfatter kvalme, forstoppelse, hovedpine og svimmelhed.

Bivirkninger, der påvirker huden og det subkutane væv, f.eks. mørkfarvning af huden ved negleroden, tør hud, hudsår og alopeci, opstår typisk efter flere års daglig vedligeholdelsesbehandling. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af bensår og meget sjældne tilfælde af systemisk lupus erythematosus. Der er også en alvorlig risiko for leukæmi og, hos ældre, for hudkræft, om end hyppigheden ikke kendes.

Oversigt over bivirkninger

Oversigten er opstillet i henhold til systemorganklasser, foretrukne termer i hht. MedRA og i hht. følgende hyppighedskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke kendt	Leukæmi, hudkræft (hos ældre patienter)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Knoglemarvsdepression, herunder neutropeni (< 1.500/ μ l), retikulocytopeni (< 80.000/ μ l), makrocytose
	Almindelig	Trombocytopeni (< 80.000/ μ l), anæmi (hæmoglobin < 4,5 g/dl)
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt	Vægtøgning, D-vitaminmangel
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Ikke kendt	Blødning
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, forstoppelse
	Ikke almindelig	Stomatitis, diarré, opkastning
	Ikke kendt	Gastrointestinale forstyrrelser, gastrointestinale sår, svær hypomagnesiæmi
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer, levertoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hudsår, hyperpigmentering af mund, negle og hud, tør hud, hårtab
	Ikke almindelig	Udslæt
	Sjælden	Bensår
	Meget sjælden	Systemisk og kutan lupus erythematosus
Det reproduktive system og mammae	Meget almindelig	Oligospermi, azospermi
	Ikke kendt	Amenorré
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke kendt	Feber

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ved knoglemarvsdepression ses der normalt hæmatologisk bedring inden for to uger efter seponering af hydroxycarbamid. Gradvis dosistitrering anbefales for at undgå alvorligere tilfælde af knoglemarvsdepression (se pkt. 4.2).

Makrocytose forårsaget af hydroxycarbamid, er ikke relateret til vitamin B₁₂ eller folinsyre. De almindeligt observerede tilfælde af anæmi har fortrinsvis skyldtes infektion med parvovirus, milt- eller leversekvestrering, nedsat nyrefunktion.

Vægtøgning, der er set under behandling med hydroxycarbamid, kan skyldes en forbedret almentilstand.

Oligospermi og azospermi forårsaget af hydroxycarbamid, er normalt reversibel, men der skal tages hensyn hertil, hvis patienten ønsker at få børn (se pkt. 5.3). Disse forstyrrelser er også forbundet med den underliggende sygdom.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og graden af bivirkninger hos børn forventes at svare til voksne.

Data fra et observationsstudie (ESCOR-HU) med hydroxycarbamid hos en stor gruppe patienter (n=1906) med seglcelleanæmi viste, at patienter i alderen 2 til 10 år havde større risiko for neutropeni og lavere risiko for tør hud, alopecia, hovedpine og anæmi. Patienter i alderen 10 til 18 år havde lavere risiko for tør hud, sår i huden, alopecia, vægtøgning og anæmi end voksne.

Sikkerhedsdata hos børn under 2 år er begrænsede. BABY HUG-studiet, et dobbeltblindet, multicenter, randomiseret, kontrolleret fase III-studie på flere centre i alderen 9–18 måneders, sammenlignede faste moderate doser hydroxycarbamid ved 20 mg/kg/dag med placebo (Wang et al. 2011). Let til moderat neutropeni (absolut neutrofil tal [ANC] 500–1249/ μ l), forekom hyppigere i hydroxycarbamidgruppen; 107 gange hos 45 deltagere mod 34 gange hos 18 deltagere i placebogruppen. Tilbagevendende eller vedvarende neutropeni resulterede i ni langtidsdosissænkninger (til 17,5 mg/kg pr. dag) i hydroxycarbamidgruppen og fem i placebogruppen ($p=0,20$). Spædbørn, der blev behandlet med hydroxycarbamid, havde ikke signifikante forskelle fra dem, der blev behandlet med placebo, med hensyn til forekomsten af svær (ANC <500/ μ l), trombocytopeni (trombocyt tal <80.000/ μ l), anæmi (hæmoglobin <7 g/dl), retikulocytopeni (absolut retikulocyt tal <80.000/ μ l), eller unormale leverfunktionstest (alanin-aminotransferase >150 enheder/l eller bilirubin >10 mg/dl).

Sikkerheden af Xromi er vurderet hos 32 børn i alderen 9 måneder -18 år med seglcelleanæmi i et enkeltarmet, åbent, prospektivt multicenter-, farmakokinetisk sikkerheds- og virkningsstudie (HUPK-studiet). Det samlede antal hydroxycarbamidrelaterede bivirkninger var 28 (8,3 %) hos 9 (28 %) patienter. Hæmatologisk toksicitet dominerede med 21 rapporter (75 %) om cytopenier og derefter hud og subkutane væv (5 rapporter; 18 %). Aldersgruppen fra 9 måneder til 2 år havde 19 relaterede hændelser (29,2 %), en højere andel end aldersgruppen på 2 til 6 år (5 hændelser; 3,4 %) og aldersgruppen 6 til 16 år (4 hændelser; 3,2 %). De rapporterede cytopenier var typisk isolerede, forbigående og godartede.

Langtidssikkerheden af hydroxycarbamid hos børn på under 2 år er ikke kendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er indberettet om akut mukokutan toksicitet hos patienter, som har fået hydroxycarbamid i en dosis, der lå flere gange over den anbefalede. Der blev observeret ømhed, violet erytem, ødem i håndflader og fodsåler efterfulgt af afskalning på hænder og fødder, kraftig generaliseret hyperpigmentering af huden og svær akut stomatitis.

Hos patienter med seglcelleanæmi er der rapporteret om svær knoglemarvsdepression i isolerede tilfælde med en overdosering af hydroxycarbamid på mellem 2 og 10 gange den ordinerede dosis (op til 8,57 gange den maksimale anbefalede dosis på 35 mg/kg/dag). Det anbefales, at blodtællinger monitoreres i flere uger efter overdosering, da restitution kan være forsinket.

Behandling

Den øjeblikkelige behandling består af maveskyllning, om nødvendigt efterfulgt af understøttende behandling af de kardiorespiratoriske systemer. Patienterne bør monitoreres med hensyn til vitale tegn, blod- og urinkemi, nyre- og leverfunktion samt fuld blodtælling i mindst 3 uger. Længere overvågningsperioder kan være påkrævet. Der bør om nødvendigt foretages blodtransfusion.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX05.

Virkningsmekanisme

Hydroxycarbamid er et oralt aktivt antineoplastisk stof.

Selvom virkningsmekanismen endnu ikke er klart defineret, ser det ud til, at hydroxycarbamid virker ved at interferere med DNA-syntesen via funktion som en hæmmer af ribonukleotidreduktase uden at interferere med ribonukleinsyre- eller proteinsyntesen.

En af mekanismerne bag hydroxycarbamids effekt er en forhøjelse af HbF-koncentrationen hos patienter med seglcelleanæmi. HbF interfererer med polymeriseringen af HbS (seglcellehæmoglobin) og hindrer dermed sickling af røde blodlegemer. I alle kliniske studier sås en signifikant stigning i HbF i forhold til baseline efter anvendelse af hydroxycarbamid.

Det er for nylig påvist, at hydroxycarbamid er forbundet med generering af nitrogenoxid, hvilket tyder på, at nitrogenoxid stimulerer produktionen af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som derefter aktiverer en proteinkinase og øger produktionen af HbF. Andre kendte farmakologiske virkninger ved hydroxycarbamid, der muligvis bidrager til dets gavnlige effekt ved seglcelleanæmi, omfatter et fald i neutrofiler, en forbedret evne i seglceller til at ændre form og ændret adhæsion til endotel af røde blodlegemer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Evidens for effekten af hydroxycarbamid til mindskelse af vasookklusive komplikationer ved seglcelleanæmi hos børn over 9 måneder stammer fra fem randomiserede, kontrollerede studier (Charache *et al.* 1995 [MSH-studiet], Jain *et al.* 2012, Ferster *et al.* 1996, Ware *et al.* 2015 [TWITCH], Wang *et al.* 2011 [BABY HUG]). Desuden understøttes fundene fra disse pivotale studier af observationsstudier, hvoraf nogle omfattede langvarig opfølgning.

Multicenterstudie af hydroxycarbamid ved seglcelleanæmi (MSH)

MSH-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie, hvor hydroxycarbamid blev sammenlignet med placebo hos voksne med seglcelleanæmi (kun genotype HbSS) med henblik på at mindske hyppigheden af smertefulde kriser. I alt 299 deltagere var randomiseret; 152 til hydroxycarbamid og 147 til placebo. Behandling med hydroxycarbamid blev påbegyndt ved en lav dosis (15 mg/kg dagligt), der blev øget med 5 mg/kg dagligt hver 12. uge, indtil der sås let knoglemarvsdepression i henhold til neutropeni- eller trombocytopenivurdering. Da blodtallene var bedret, blev behandlingen genoptaget ved en daglig dosis, der lå 2,5 mg/kg under den toksiske dosis. Der var statistisk signifikant forskel på hydroxycarbamid-gruppen og placebo-gruppen, hvad angår den gennemsnitlige årlige kriserate for alle kriser (middeldifference -2,80 (95 %-KI: -4,74-0,86) ($p = 0,005$)) og for indlæggelseskrævende kriser (middeldifference -1,50 (95 %-KI: -2,58-0,42) ($p = 0,007$)).

Studiet viste også en forlængelse i median tid fra behandlingsstart til første smertefulde krise (2,76 måneder i hydroxycarbamid-gruppen vs. 1,35 måneder i placebo-gruppen ($p = 0,014$)), anden smertefulde krise (6,58 måneder i hydroxycarbamid-gruppen vs. 4,13 måneder i placebo-gruppen ($p < 0,0024$)) og tredje smertefulde krise (11,9 måneder i hydroxycarbamid-gruppen vs. 7,04 måneder i placebo-gruppen ($p = 0,0002$)).

Der sås også et fald i hyppigheden af akut brystsyndrom i hydroxycarbamid-gruppen sammenholdt med placebo-gruppen (RR 0,44 (95 %-KI: 0,28-0,68) ($p < 0,001$)). Der sås et tilsvarende fald i

hyppigheden af blodtransfusioner (surrogat for livstruende tilstande). Hydroxycarbamid reducerede ikke hyppigheden af lever- eller miltsekvestrering sammenholdt med placebo.

I overensstemmelse med virkningsmekanismen for hydroxycarbamid, viste MSH-studiet også en statistisk signifikant stigning i HbF (middeldifference 3,9 % (95 %-KI: 2,69-5,11 (p < 0,0001)) og hæmoglobin (middeldifference 0,6 g/dl (95 %-KI: 0,28-0,92, p < 0,0014)) samt et fald i hæmolytiske markører i de patientgrupper, der fik hydroxycarbamid. MSH-studiet viste øget hæmatologisk toksicitet, der førte til dosisreduktion i hydroxycarbamid-gruppen sammenholdt med placebo- gruppen, men der var ingen infektioner relateret til neutropeni eller blødningsepisoder som følge af trombocytopeni.

Pædiatrisk population

Overkrydsningssammenligning med placebo (Ferster et al. 1996)

Der er udført et randomiseret overkrydsningsstudie med 25 børn og unge voksne (aldersinterval: 2- 22 år) med homozygot seglcelleanæmi og svære kliniske manifestationer (defineret som > 3 vasookklusive kriser i året før inklusion i studiet og/eller tidligere slagtilfælde, akut brystsyndrom, tilbagevendende kriser uden krisefri perioder eller miltsekvestrering). Det primære mål for virkning i studiet var antallet og varigheden af indlæggelser. Patienterne var tilfældigt randomiseret til at få enten hydroxycarbamid først i 6 måneder efterfulgt af placebo i 6 måneder eller placebo først efterfulgt af hydroxycarbamid i 6 måneder. Hydroxycarbamid blev administreret i en startdosis på 20 mg/kg/dag. Dosen blev øget til 25 mg/kg dagligt, hvis ændringen i HbF var < 2 % efter 2 måneder. Dosen blev reduceret med 50 % ved knoglemarvstoksicitet.

I studiet blev det rapporteret, at 16 ud af 22 patienter (73 %) i hydroxycarbamid-gruppen ikke krævede indlæggelse for smertefulde episoder, sammenholdt med kun 3 ud af 22 patienter (14 %) i placebo-gruppen. Desuden sås en reduktion i den gennemsnitlige indlæggelsesvarighed (5,3 dage i hydroxycarbamid-gruppen og 15,2 dage i placebo-gruppen). Der blev ikke rapporteret om dødsfald i studiet. Der blev rapporteret om en stigning i HbF og et fald i absolut neutrofilantal i hydroxycarbamid-gruppen. Tilsvarende sås en signifikant stigning i hæmoglobin og MCV efter 6 måneders behandling, mens der sås et signifikant fald i trombocytallet og antallet af hvide blodlegemer i hydroxycarbamid-gruppen. Resultaterne af dette studie er vist i tabel 2 og 3 nedenfor.

Tabel 2: Antal indlæggelser og antal hospitalsdage iht. behandling (for begge perioder) (Ferster et al., 1996)

	Hydroxycarbamid (n = 22)	Placebo (n = 22)
Antal indlæggelser		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Antal hospitalsdage		
0	16	3
1-10	2	13
> 10	4	6
Interval	0-19	0-104

Tabel 3: Hæmatologiske middelværdier før og efter 6 måneders behandling med hydroxycarbamid (Ferster et al., 1996)

	Før behandling med hydroxycarbamid (middel ± SD)	Efter behandling med hydroxycarbamid (middel ± SD)	P-værdi
Hæmoglobin (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Ikke signifikant
MCV (fl)	85,2 ± 9,74	95,5 ± 11,57	< 0,001
Middelcellehæmoglobin-koncentration (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Ikke signifikant
Trombocytter (x 10 ⁹ /l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Ikke signifikant
Hvide blodlegemer (x 10 ⁹ /l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	< 0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	< 0,001
Retikulocytter (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	< 0,001

Hydroxycarbamid i lav fastdosis hos børn med seglcelleanæmi (Jain et al. 2012)

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, der blev gennemført på et tertiært hospital i Indien, blev 60 børn (i alderen 5-18 år) med mindst 3 blodtransfusioner eller indlæggelseskrævende vasookklusive kriser årligt randomiseret til hydroxycarbamid i en fast dosis på 10 mg/kg dagligt (n = 30) eller matchende placebo (n = 30). Det primære endepunkt var faldet i hyppigheden af vasookklusive kriser pr. patient årligt. De sekundære endepunkter omfattede faldet i hyppigheden af blodtransfusioner og indlæggelser samt stigningen i HbF.

Efter 18 måneders behandling sås en signifikant forskel i antallet af vasookklusive kriser mellem hydroxycarbamid-gruppen og placebo-gruppen (middeldifference -9,60 (95 %-KI: -10,86 til -8,34; p < 0,00001). Der sås også en signifikant forskel mellem hydroxycarbamid-gruppen og placebo-gruppen, hvad angår antallet af blodtransfusioner (middeldifference -1,85 (95 %-KI: -2,18 til -1,52; p < 0,00001), antallet af indlæggelser (middeldifference -8,89 (95 %-KI: -10,04 til -7,74; p < 0,00001) samt varigheden af indlæggelser (middeldifference -4,00 dage (95 %-KI: -4,87 til -3,13; p < 0,00001). Resultaterne er vist i tabel 4.

Studiet viste også en statistisk signifikant stigning i HbF og Hb og et fald i hæmolytiske markører i den gruppe, der fik hydroxycarbamid.

Tabel 4: Sammenligning af antallet af kliniske hændelser før og efter indgreb i hydroxycarbamid-gruppen og placebo-gruppen

Antal hændelser/patient/år	Hydroxycarbamid		Placebo		P-værdi ¹	P-værdi ²
	Før	Efter 18 måneder	Før	Efter 18 måneder		
Vasookklusive kriser	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	< 0,001
Blodtransfusioner	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	< 0,001
Indlæggelser	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		< 0,001

¹ P-værdien gælder sammenligning af hydroxycarbamid-gruppen og placebo-gruppen ved baseline

² P-værdien gælder sammenligning af hydroxycarbamid-gruppen og placebo-gruppen efter 18 måneder

Virkning og sikkerhed hos spædbørn (BABY HUG-studiet)

BABY HUG var et dobbeltblindet, multicenter, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie med spædbørn i alderen 9–18 måneder. Deltagerne fik peroral flydende hydroxycarbamid 20 mg/kg/dag uden eskalering eller placebo i to år. Spædbørnene blev først overvåget hver 2. uge for bivirkninger og laboratorietoksiciteter, indtil tolerabilitet af dosen blev bekræftet, og derefter hver 4. uge. Studiets primære effektmål var miltfunktion (kvalitativt optag på ^{99m}Tc -miltscanning) og nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed med ^{99m}Tc -DTPA-clearance). Yderligere evalueringer omfattede blodtællinger, HbF, kemiprofiler, biomarkører for miltfunktion, urinosmolalitet, neuroudvikling, TCD-ultralyd, vækst og mutagenicitet. 96 deltagere fik hydroxycarbamid og 97 placebo; 86 % gennemførte studiet.

Med hensyn til de primære effektmål havde 19 ud af 70 patienter i hydroxycarbamidgruppen nedsat miltfunktion ved udtræden vs. 28 af 74 patienter i placebogruppen og en forskel i den gennemsnitlige stigning i DTPA glomerulær filtrationshastighed i hydroxycarbamidgruppen vs. placebogruppen med 2 ml/min. pr. $1,73\text{ m}^2$. Med hensyn til de sekundære effektmål blev følgende observeret: 177 hændelser med smerter hos 62 patienter i hydroxycarbamidgruppen vs. 375 hændelser hos 75 patienter i placebogruppen og 24 hændelser med dactylitis hos 14 patienter i hydroxycarbamidgruppen vs. 123 hændelser hos 42 patienter i placebogruppen. Hæmoglobin og føtalt hæmoglobin steg i hydroxycarbamidgruppen sammenlignet med placebogruppen, mens antallet af hvide blodlegemer faldt. Forskellen i effektmålene mellem grupperne var ikke statistisk signifikante. Toksicitet omfattede mild til moderat neutropeni.

Forebyggelse af primært slagtilfælde (TWiTCH-studiet)

TWiTCH-studiet (Transcranial Doppler (TCD) with Transfusions Changing to Hydroxycarbamide) er et randomiseret klinisk multicenterstudie i fase III finansieret af det nationale hjerte-, blod- og lungeinstitut (NHLBI), hvor 24 måneders standardbehandling (månedlige blodtransfusioner) blev sammenlignet med anden behandling (hydroxycarbamid) hos 121 børn i alderen 4-16 år med seglcelleanæmi og unormal TCD-hastighed ($\geq 200\text{ cm/s}$), der havde fået mindst 12 måneders kroniske transfusioner, og som ikke havde svær vaskulopati eller haft dokumenteret klinisk slagtilfælde eller transitorisk iskæmisk attack. Studiets primære formål var at undersøge, om hydroxycarbamid kunne opretholde TCD-hastigheden, efter en indledende periode med transfusioner, lige så effektivt som kroniske blodtransfusioner.

De patienter, der fik standardbehandling ($n = 61$), fortsatte med at få månedlige blodtransfusioner for at opretholde en HbS-værdi på 30 % eller derunder, mens dem, der fik anden behandling ($n = 60$) – efter at have fået blodtransfusioner i gennemsnitligt 4,5 år ($\pm 2,8$) – startede på oralt hydroxycarbamid i en dosis på 20 mg/kg/dag, der blev eskaleret til den enkelte deltagers maksimalt tolererede dosis. Studiet havde et noninferioritetsdesign, hvor det primære endepunkt var TCD-hastigheden efter 24 måneder i forhold til værdierne ved baseline (inklusionstidspunktet). Noninferioritetsmarginen var 15 cm/s. Ved den første planlagte interimanalyse sås noninferioritet, og sponsoren standsede studiet. De endelige modelbaserede TCD-hastigheder var 143 cm/s (95 %-KI: 140-146) hos børn, der fik standardtransfusioner, og 138 cm/s (95 %-KI: 135-142) hos dem, der fik hydroxycarbamid (en difference på 4,54 cm/s (95 %-KI: 0,10-8,98)). Noninferioritet ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) og post hoc-superioritet ($p = 0,023$) blev opnået. Der sås ingen forskel mellem behandlingsgrupperne, hvad angår livstruende neurologiske hændelser. Der sås større bedring af jernophobningen i hydroxycarbamid-gruppen end i transfusionsgruppen med en større gennemsnitlig ændring i serumferritin (-1.805 versus -38 ng/ml; $p < 0,0001$) og jernkoncentrationen i leveren (gennemsnit = -1,9 mg/g versus +2,4 mg/g tørvægt, $p = 0,0011$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes hydroxycarbamid hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Den maksimale plasmakonzentration nås i løbet af 2 timer, og efter 24 timer er serumkoncentrationen så godt som nul. Biotilgængeligheden er komplet eller næsten komplet hos kræftpatienter.

Efter peroral administration af hydroxycarbamid oral opløsning hos børn i alderen 6 måneder til 18 år med seglcelleanæmi nås de maksimale plasmakonzentrationer på 0 til 2 timer. De gennemsnitlige plasmakonzentrationer og AUC'er stiger proportionalt med stigende dosis.

I et komparativt studie af biotilgængeligheden hos raske forsøgspersoner (n = 28) blev det påvist, at 500 mg hydroxycarbamid oral opløsning er bioækvivalent med referencekapslen på 500 mg, både hvad angår maksimal koncentration og areal under kurven. Der sås en statistisk signifikant reduktion i tid til maksimal koncentration med hydroxycarbamid oral opløsning sammenholdt med referencekapslen på 500 mg (0,5 versus 0,75 timer, $p = 0,0467$), hvilket indikerer en hurtigere absorptions hastighed.

I et studie af børn med seglcelleanæmi havde flydende og kapselbaserede formuleringer samme areal under kurven, samme maksimale koncentration og samme halveringstid. Den største forskel i farmakokinetisk profil var en tendens til en kortere tid til maksimal koncentration efter indtagelse i væskeform sammenholdt med indtagelse i kapselform, men denne forskel nåede ikke statistisk signifikans (0,74 versus 0,97 timer, $p = 0,14$).

Fordeling

Hydroxycarbamid fordeles hurtigt i kroppen, passerer til cerebrospinalvæsken, i peritonealvæske og ascites og koncentrerer i leukocytter og erythrocytter. Hydroxycarbamids estimerede fordelingsvolumen ligger tæt på det samlede fordelingsvolumen. Fordelingsvolumenet efter oral administration af hydroxycarbamid svarer omtrent til det samlede vandindhold: Der er rapporteret om værdier hos voksne på 0,48-0,90 l/kg, mens der hos børn er rapporteret om et populationsestimat på 0,7 l/kg. Omfanget af hydroxycarbamids proteinbinding kendes ikke.

Biotransformation

Det er påvist, at nitroxyl, den tilsvarende carboxylsyre og nitrogenoxid er metabolitter: Det er også dokumenteret, at urinstof er en metabolit af hydroxycarbamid. Hydroxycarbamid i 30, 100 og 300 μM metaboliseres ikke in vitro af cytokrom P450-systemet i humane levermikrosomer. I koncentrationer fra 10-300 μM stimulerer hydroxycarbamid ikke ATPase-aktiviteten af rekombinant humant P-glykoprotein (P-gp) in vitro, hvilket indikerer, at hydroxycarbamid ikke er et substrat for P-gp. Der forventes således ingen interaktion ved samtidig administration af stoffer, der er substrater for cytokrom P450-systemet eller P-gp.

Elimination

Hydroxycarbamids totale clearance hos voksne patienter med seglcelleanæmi er 0,17 l/t/kg. Den tilsvarende værdi hos børn er sammenlignelig (0,22 l/t/kg).

En signifikant fraktion af hydroxycarbamid elimineres ved ikke-renale (fortrinsvis hepatiske) mekanismer. Hos voksne med normal nyrefunktion er der rapporteret om urinudskillelse af uomdannet lægemiddel svarende til ca. 37 % af den orale dosis. Hos børn er den fraktion af hydroxycarbamid, der udskilles uomdannet i urin, ca. 50 %.

Hos voksne kræftpatienter blev hydroxycarbamid elimineret med en halveringstid på ca. 2-3 timer.

Hos børn med seglcelleanæmi var den gennemsnitlige halveringstid 3,9 timer.

Ældre

Selvom der ikke er evidens for alders indvirkning på farmakokinetik/farmakodynamik-forholdet, kan ældre patienter være mere følsomme over for hydroxycarbamids effekt, og derfor bør det overvejes at begynde med en lavere startdosis og foretage en mere forsigtig dosiseskalering. Tæt overvågning af blodparametre anbefales (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Da renal udskillelse er en af eliminationsvejene, bør det overvejes at reducere dosen af hydroxycarbamid hos patienter med nedsat nyrefunktion. I et åbent enkelt-dosisstudie af voksne patienter med seglcelleanæmi blev nyrefunktionens betydning for hydroxycarbamids farmakokinetik vurderet. Patienter med normal ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), let nedsat ($\text{CrCl} 60\text{-}89 \text{ ml/min}$), moderat nedsat ($\text{CrCl} 30\text{-}59 \text{ ml/min}$) og svært nedsat ($\text{CrCl} 15\text{-}29 \text{ ml/min}$) nyrefunktion eller terminal nyresygdom ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) fik hydroxycarbamid i en enkelt-dosis på 15 mg/kg legemsvægt. Hos patienter med CrCl under 60 ml/min eller patienter med terminal nyresygdom var den gennemsnitlige eksponering for hydroxycarbamid ca. 64 % højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales, at startdosis reduceres med 50 % hos patienter med $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2 og 4.3).

Tæt overvågning af blodparametre anbefales hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data, der specifikt understøtter dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion, men af hensyn til sikkerheden er hydroxycarbamid kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Tæt overvågning af blodparametre anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske toksicitetsstudier hos rotter, hunde og aber var knoglemarvsdepression blandt de hyppigst observerede bivirkninger. Hos nogle arter er der også set kardiovaskulære og hæmatologiske bivirkninger. Hos aber er der også set lymfoid atrofi og degeneration af tynd- og tyktarm. Toksikologiske studier har også vist testikelatrofi med nedsat spermatogenese og nedsat antal sædceller hos rotter samt nedsat testikelvægt og nedsat antal sædceller hos mus. Hos hunde er der set reversibelt spermatogenesestop.

Hydroxycarbamid er entydigt genotoksisk, og selvom der ikke er gennemført konventionelle langsigtede karcinogenicitetsstudier, formodes hydroxycarbamid at indebære karcinogen risiko hos alle arter, herunder hos mennesker.

Det er dokumenteret, at hydroxycarbamid passerer placentabarrieren hos moderdyr, der eksponeres for det i drægtighedsperioden. Der er rapporteret om embryotoksicitet i form af nedsat levedygtighed hos fostre, reduceret kuld størrelse og forsinket udvikling hos arter som mus, hamstere, katte, hunde og aber i doser svarende til de humane doser. Teratogen effekt i form af delvist ossificerede kranieknogler, manglende øjenhuler, hydrocefali, tvedelt brystben og manglende lændehvirvler.

Hydroxycarbamid administreret til hanrotter i en dosis på 60 mg/kg legemsvægt/dag (ca. dobbelt så meget som den maksimale anbefalede dosis til mennesker) gav testikelatrofi, nedsat spermatogenese samt betydeligt nedsat evne til at gøre hunner drægtige.

Eksponering for hydroxycarbamid medfører generelt anomalier hos flere arter forsøgsdyr og påvirker reproduktionsevnen hos han- og hundyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Xanthangummi (E415)

Sucralose (E955)

Jordbærearoma

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Natriumhydroxid (E524)

Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter første åbning: 12 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravgul type III-glasflaske med en forsegleet og børnesikret lukning (HDPE med foring af ekspanderet polyethylen) indeholdende 150 ml oral opløsning.

Hver pakning indeholder én flaske, en flaskeadapter af LDPE og 2 af polyethylen (en sprøjte gradueret til 3 ml og en sprøjte gradueret til 10 ml).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikker håndtering

Alle, der håndterer hydroxycarbamid, bør vaske hænder før og efter administration af en dosis. Forældre og omsorgspersoner bør bruge engangshandsker ved håndtering af hydroxycarbamid for at mindske risikoen for eksponering. For at minimere forekomsten af luftbobler må flasken ikke rystes før dosering.

Det skal undgås, at hydroxycarbamid kommer i kontakt med hud og slimhinder. Hvis hydroxycarbamid kommer i kontakt med huden eller slimhinderne, skal det eksponerede område straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Spild skal straks tørres op.

Kvinder, som er gravide, planlægger graviditet eller ammer, bør ikke håndtere hydroxycarbamid.

Forældre/omsorgspersoner og patienter skal oplyses om, at de skal opbevare hydroxycarbamid utilgængeligt for børn. Utilsigtet indtagelse kan være dødeligt for børn.

Flasken skal holdes tæt lukket for at beskytte lægemidlets kvalitet og minimere risikoen for utilsigtet spild.

Sprøjterne skal skylles og rengøres med koldt eller varmt vand og tørres helt inden næste anvendelse. Opbevar sprøjterne et hygiejnisk sted sammen med medicinen.

Bortskaffelse

Hydroxycarbamid er cytotoxisk. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor
Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1366/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 01. juli 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden Xromi lanceres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og lignende.

Formålet med informationsmaterialet er at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet, minimere nedenfor beskrevne risici og reducere bivirkningsbyrden ved Xromi.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at skulle håndtere Xromi (dvs. ordinere eller bruge), i alle medlemsstater, hvor Xromi markedsføres, har adgang til eller får udleveret følgende informationsmateriale:

- Informationsmateriale til læger

- Informationsmateriale til patienter

Informationsmaterialet til læger bør omfatte:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersoner

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Indikation, dosering og dosisjustering
- Beskrivelse af sikker håndtering af Xromi, herunder advarsel om risikoen for fejlmedicinering på grund af de to forskellige doseringsprøjter
- Advarsler om væsentlige risici ved brug af Xromi:
 - Skift af patienter fra kapsel og tablet til flydende formulering
 - Behovet for antikonception
 - Risikoen for kvindens og mandens fertilitet, potentielle risiko for fosteret og amning
 - Håndtering af uønskede lægemiddelbivirkninger

Informationsmaterialet til patienter bør omfatte:

- Indlægsseddel
- En vejledning til patienter/omsorgspersoner

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Indikation
- Vejledning i korrekt og sikker anvendelse af lægemidlet, herunder klare anvisninger i brugen af de to forskellige doseringsprøjter, så risikoen for fejlmedicinering minimeres
- Behovet for antikonception
- Risikoen for kvindens og mandens fertilitet, potentielle risiko for fosteret og amning

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xromi 100 mg/ml oral opløsning
hydroxycarbamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml opløsning indeholder 100 mg hydroxycarbamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: methylparahydroxybenzoat (E218). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.

Flaske

Flaskeadapter

Doseringsprøjter gradueret til hhv. 3 ml og 10 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Tages efter lægens anvisninger ved hjælp af de medfølgende doseringsprøjter.

Flasken må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Kasseres 12 uger efter første åbning.

Åbningsdato: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor
Ulysses House
Foley Street,
Dublin 1
D01 W2T2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1366/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xromi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xromi 100 mg/ml oral opløsning
hydroxycarbamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml opløsning indeholder 100 mg hydroxycarbamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: methylparahydroxybenzoat (E218). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.
150 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Tages efter lægens anvisninger ved hjælp af de medfølgende doseringsprøjter.

Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Kasseres 12 uger efter første åbning.

Åbningsdato: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor
Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1366/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xromi 100 mg/ml oral opløsning hydroxycarbamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xromi
3. Sådan skal du tage Xromi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xromi indeholder hydroxycarbamid, som er et stof, der nedsætter væksten og formeringen af visse celler i knoglemarven. Denne effekt medfører en nedsættelse af cirkulerende røde og hvide blodlegemer samt blodplader. Ved seglcelle-anæmi hjælper hydroxycarbamid også med at forhindre de røde blodlegemer i at antage den unormale segl-form.

Seglcelle-anæmi er en nedarvet blodsygdom, der påvirker de skiveformede røde blodlegemer i blodet. Nogle celler bliver unormale og stive og antager form som en halvmåne eller et segl, så der opstår anæmi (blodmangel).

Seglceller kan også sætte sig fast i blodkarrene og blokere for blodstrømmen. Det kan give akutte smertefulde kriser og organskade.

Xromi anvendes til at forebygge komplikationer ved blokerede blodkar, der forårsages af seglcelle-anæmi hos patienter over 9 måneder. Xromi vil nedsætte antallet af smertefulde kriser og behovet for indlæggelse i forbindelse med sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xromi

Tag ikke Xromi

- hvis du er allergisk over for hydroxycarbamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xromi (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du har en alvorlig nyresygdom
- hvis du har nedsat produktion af røde og hvide blodlegemer samt blodplader (se pkt. 3 "Sådan skal du tage Xromi" om opfølgning på behandlingen)
- hvis du er gravid eller ammer (se afsnittet "Graviditet, amning og frugtbarhed")
- hvis du tager antiretroviral medicin til behandling af hiv (humant immundefektvirus, dvs. det virus, der giver aids)

Advarsler og forsigtighedsregler

Test og undersøgelser

Lægen vil tage blodprøver:

- for at tjekke dine blodtal før og under behandlingen med Xromi
- for at overvåge din lever før og under behandlingen med Xromi
- for at overvåge dine nyrer før og under behandlingen med Xromi

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Xromi

- hvis du er meget træt, svag og kortåndet, da det kan være tegn på nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel).
- hvis du nemt kommer til at bløde eller få blå mærker, da det kan være tegn på lavt antal blodplader i blodet.
- hvis du har en leversygdom (det kan være nødvendigt med ekstra overvågning)
- hvis du har en nyresygdom (din dosis kan blive justeret)
- hvis du har bensår
- hvis du har kendt mangel på B₁₂ -vitamin eller folat

Hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xromi.

Der er rapporteret om hudkræft hos patienter i længerevarende behandling med hydroxycarbamid. Du skal beskytte din hud mod solen og selv tjekke din hud regelmæssigt under og efter behandlingen med hydroxycarbamid. Lægen vil også undersøge din hud ved de rutinemæssige opfølgingsbesøg.

Børn

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn i alderen 0-9 måneder, da det formodentlig ikke vil være sikkert.

Brug af anden medicin sammen med Xromi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du i forvejen får en eller flere af nedenstående behandlinger:

- andre lægemidler, der nedsætter produktionen af røde og hvide blodlegemer samt blodplader (såkaldt myelosuppressive lægemidler)
- strålebehandling eller kemoterapi
- lægemidler mod kræft, navnlig interferon-behandling – ved anvendelse sammen med Xromi er der større risiko for bivirkninger, f.eks. blodmangel
- antiretrovirale lægemidler (dvs. lægemidler, der hæmmer eller ødelægger et retrovirus som f.eks. hiv), herunder didanosin, stavudin og indinavir (kan medføre et fald i antallet af hvide blodlegemer)
- levende vacciner, f.eks. mod mæslinger, fåresyge, røde hunde (MFR) eller skoldkopper

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du planlægger at få et barn, skal du spørge lægen til råds, før du tager Xromi. Dette gælder både mænd og kvinder. Xromi kan være skadeligt for sæd og æg.

Xromi må ikke anvendes under graviditet. Xromi-behandling bør om muligt ophøre 3-6 måneder, inden du bliver gravid.

Kontakt lægen med det samme, hvis du tror, du er gravid.

Det anbefales kraftigt, at både mandlige og kvindelige patienter anvender sikker prævention.

Hvis mandlige patienter, der tager Xromi, har en partner, som bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal de tale med lægen om de mulige fordele og risici ved at fortsætte behandling med Xromi.

Hydroxycarbamid, det aktive stof i Xromi, udskilles i modermælk. Du må ikke amme, mens du tager Xromi. Spørg lægen eller sundhedspersonalet til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xromi kan gøre dig døsig. Du bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, medmindre du har konstateret, at du ikke føler dig påvirket – tal med lægen om det.

Xromi indeholder methylparahydroxybenzoat (E218)

Xromi indeholder methylparahydroxybenzoat (E218), der kan forårsage allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

3. Sådan skal du tage Xromi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Xromi må kun ordineres til dig af en speciallæge med erfaring i behandling af blodsygdomme.

- Mens du tager Xromi, vil lægen tage regelmæssige blodprøver for at tjekke antallet og typen af blodlegemer i dit blod og for at holde øje med din lever og dine nyrer.
- Alt efter din dosis vil disse prøver indledningsvis blive taget en gang om måneden og derefter hver 2.-3 måned.
- Ud fra resultaterne kan lægen ændre din dosis af Xromi.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Den sædvanlige startdosis for voksne, unge og børn over 9 måneder er 15 mg/kg dagligt, og den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 20-25 mg/kg. Lægen vil ordinere den dosis, som du skal have. Nogle gange kan lægen ændre din dosis af Xromi, eksempelvis på baggrund af forskellige testresultater. Hvis du er i tvivl om, hvor meget medicin du skal have, skal du altid spørge lægen eller sygeplejersken.

Brug af Xromi sammen med mad og drikke

Du kan tage denne medicin sammen med mad eller efter et måltid når som helst på dagen. Du skal dog sørge for at gøre det på samme måde og på samme tidspunkt hver dag.

Anvendelse hos ældre

Du kan være mere følsom over for virkningen af Xromi, og lægen vil muligvis give dig en lavere dosis.

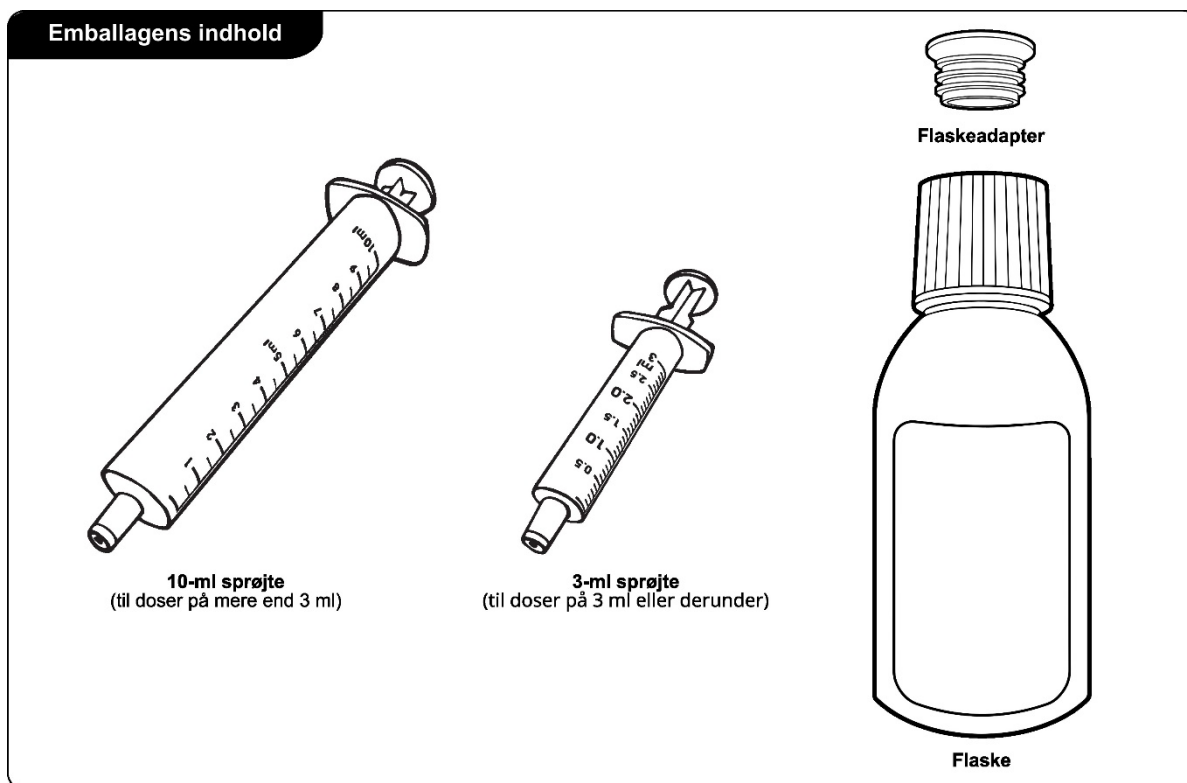
Hvis du har en nyresygdom

Lægen vil muligvis give dig en lavere dosis.

Du bør ikke tage Xromi, hvis du har en alvorlig nyresygdom.

Håndtering

Xromi-pakningen indeholder en flaske med medicin med låg, en flaskeadapter og to doseringsprøjter (en sprøjte gradueret til 3 ml og en sprøjte gradueret til 10 ml). Brug altid de medfølgende sprøjter til at tage lægemidlet.



Det er vigtigt, at du bruger den rigtige doseringsprøjte til din medicin. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge (afhænger af, hvilken dosis du skal have).

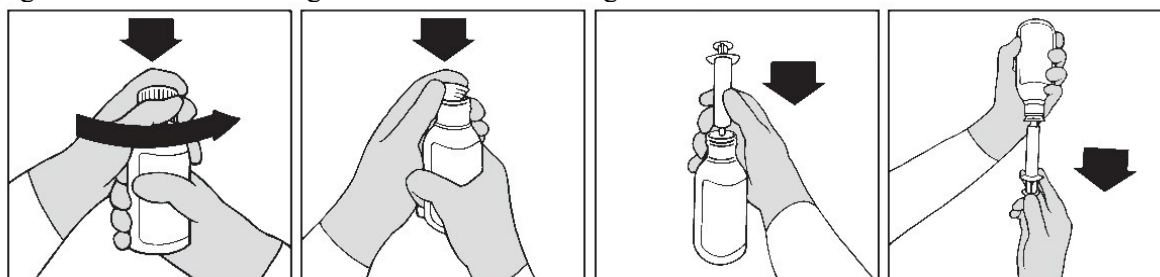
Den lille 3-ml-sprøjte, markeret fra 0,5-3 ml, er til udmåling af doser på 3 ml eller derunder. Du skal bruge den røde sprøjte, hvis den samlede mængde medicin, du skal have, er 3 ml eller mindre (hver markering på 0,1 ml svarer til 10 mg hydroxycarbamid).

Den store 10-ml-sprøjte, der er markeret fra 1-10 ml, er til udmåling af doser på mere end 3 ml. Du skal bruge den hvide sprøjte, hvis den samlede mængde medicin, du skal have, er mere end 3 ml (hver markering på 0,5 ml svarer til 50 mg hydroxycarbamid).

Hvis du som forælder eller omsorgsperson indgiver lægemidlet, skal du vaske hænder før og efter indgivelsen af en dosis. Tør eventuelt spild op med det samme. For at mindske risikoen for eksponering bør der anvendes engangshandsker ved håndtering af Xromi. For at minimere forekomsten af luftbobler må flasken ikke rystes før dosering.

Hvis Xromi kommer i kontakt med hud, øjne eller næse, skal det eksponerede område straks vaskes grundigt med vand og sæbe.

Følg nedenstående anvisninger for anvendelsen af lægemidlet:



1. Tag engangshandsker på før håndtering af Xromi.
2. Tag låget af flasken (figur 1), og sæt adapteren godt fast på flaskens top – lad den sidde med henblik på senere doseringer (figur 2).
3. Tryk spidsen af doseringssprøjten ind i hullet i adapteren (**figur 3**). **Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge for at indgive den rigtige dosis, dvs. enten den 3 ml eller den 10 ml.**
4. Vend flasken på hovedet (figur 4).
5. Træk sprøjstens stempel tilbage, så medicinen trækkes ind i sprøjten. Træk stemplet tilbage til det punkt på skalaen, der svarer til den ordinerede dosis (figur 4). Hvis du er i tvivl om, hvor meget medicin du skal trække ind i sprøjten, skal du altid spørge lægen eller sundhedspersonalet.
6. Vend flasken til opret stilling, og fjern forsigtigt sprøjten fra adapteren ved at holde i sprøjstens krop, ikke i stemplet.
7. Før forsigtigt spidsen af sprøjten ind i munden, så den er rettet mod indersiden af kinden.
8. Tryk langsomt og forsigtigt stemplet i bund, så medicinen forsigtigt sprøjtes mod indersiden af kinden; medicinen synkes. Du må IKKE trykke for hårdt på stemplet, og du må ikke sprøjte medicinen mod det bageste af munden eller svælg, da det kan medføre kvælningsanfald.
9. Tag sprøjten ud af munden.
10. Synk medicinen og drik lidt vand, så der ikke er noget medicin tilbage i munden.
11. Sæt låget tilbage på flasken (lad adapteren blive siddende). Låget skal være tæt lukket.
12. Skyl sprøjten grundigt med koldt eller varmt postevand. Hold sprøjten under det rindende vand, mens du bevæger stemplet frem og tilbage flere gange for at sikre, at sprøjstens inderside bliver ren. Lad sprøjten tørre helt, før du bruger den til dosering igen. Opbevar sprøjten et hygiejnisk sted sammen med medicinen.

Gentag ovenstående for hver dosis som anvist af lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har taget for meget Xromi

Hvis du har taget for meget Xromi, skal du straks sige det til lægen eller tage på skadestuen. Medbring Xromi-pakningen og denne indlægsseddel. De hyppigste symptomer ved overdosering af Xromi er:

- Hudrødme
- Ømhed (ved berøring) og hævelse af håndflader og fodsåler efterfulgt af afskalning på hænder og fødder
- Kraftig pigmentering af huden (lokale farveforandringer)
- Ømhed eller hævelse i munden.

Hvis du har glemt at tage Xromi

Sig det til lægen. **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

Hvis du holder op med at tage Xromi

Du må ikke holde op med at tage medicinen uden at tale med lægen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal straks sige det til lægen eller tage på skadestuen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- Svær infektion
- Feber eller kulderystelser
- Træthed og/eller bleghed

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Uventede blå mærker (blodansamlinger under huden) eller blødning
- Sår i huden (hudinfektion med åbne sår)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Sår på benene

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- Hudbetændelse, der giver røde afskallende pletter, evt. sammen med ledsmerter

Andre mulige bivirkninger end de ovenfor nævnte er anført nedenfor. Tal med lægen, hvis du er bekymret over en bivirkning.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- Lavt antal eller fravær af sædceller i sædvæsken (oligospermi eller azospermi).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Kvalme
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Forstoppelse
- Mørkfarvning af hud, negle og mund
- Tør hud
- Hårtab

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Kløende hududslæt
- Diarré
- Opkastning
- Betændelse eller sår dannelse i munden
- Forhøjede levertal

Andre bivirkninger (hyppighed ikke kendt)

- Isolerede tilfælde af blodkræft (leukæmi)
- Hudkræft hos ældre patienter
- Mavesmerter eller halsbrand
- Sår i mave-tarm-kanalen
- Feber
- Udebleven menstruation
- Vægtøgning

- Lavt D-vitamin i blodet
- Lavt magnesium i blodet
- Blødning

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn. Utilsigtet indtagelse kan være dødeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Efter første åbning af flasken skal ikke-anvendt produkt kasseres efter 12 uger.
- Opbevares i køleskab (2-8 °C).
- Flasken skal være tæt lukket for at beskytte lægemidlet mod ødelæggelse og nedsætte risikoen for utilsigtet spild.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xromi indeholder:

Aktivt stof: hydroxycarbamid
 Én ml opløsning indeholder 100 mg hydroxycarbamid.

Øvrige indholdsstoffer: xanthangummi, sucralose (E955), jordbæraroma, methylparahydroxybenzoat (E218), natriumhydroxid og rensset vand. Se pkt. 2 under "Xromi indeholder methylparahydroxybenzoat".

Udseende og pakningsstørrelser

Xromi er en klar, farveløs til bleggul oral opløsning. Xromi leveres i en glasflaske a 150 ml med børnesikret låg. Hver pakning indeholder én flaske, en flaskeadapter og 2 doseringssprøjter (en sprøjte gradueret til 3 ml og en sprøjte gradueret til 10 ml).

Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvilken sprøjte du skal bruge (afhænger af, hvilken dosis du skal have).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Nova Laboratories Ireland Limited
 3rd Floor
 Ulysses House
 Foley Street, Dublin 1
 D01 W2T2
 Irland

Fremstiller

Pronav Clinical Ltd.
 Unit 5
 Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo
F91 D439
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>