

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хромі 100 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора съдържа 100 mg хидроксикарбамид (hydroxycarbamide).

Помощни вещества с известно действие

Един ml от разтвора съдържа 0,5 mg метилхидроксибензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистра, безцветна до бледожълта вискозна течност.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Хромі е показан за предотвратяване на вазоклузивни усложнения на сърповидно-клетъчна анемия при пациенти на възраст над 2 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с хидроксикарбамид трябва да се проследява от лекар или други медицински специалисти с опит в лечението на пациенти със сърповидно-клетъчна анемия.

Дозировка

Дозировката трябва да се базира на телесното тегло на пациента (kg).

Обичайната начална доза хидроксикарбамид е 15 mg/kg/ден, а обичайната поддържаща доза е между 20 и 25 mg/kg. Максималната доза е 35 mg/kg/ден. Пълната кръвна картина с диференциално броене на белите кръвни клетки и броят на ретикулоцитите трябва да се проследяват на всеки 2 седмици през първите 2 месеца след започване на лечението.

Таргетният абсолютен брой на неутрофилите трябва да бъде 2000—4000/ μ l, като същевременно се поддържа брой на тромбоцитите > 80 000/ μ l. Ако се появи неутропения или тромбоцитопения, приемът на хидроксикарбамид трябва временно да се преустанови и всяка седмица да се проследява пълната кръвна картина с диференциално броене. Когато броят на кръвните клетки се възстанови, приемът на хидроксикарбамид трябва да се възобнови с доза, която е с 5 mg/kg/ден по-малка от дозата, приемана преди появата на цитопении.

Ако се налага повишаване на дозата въз основа на клинични и лабораторни находки, трябва да се предприемат следните стъпки:

- Дозата да се увеличава с 5 mg/kg/ден на всеки 8 седмици
- Увеличаването на дозата да продължи до постигане на лека миелосупресия (абсолютен брой на неутрофилите от 2000/ μ l до 4000/ μ l), максимум до 35 mg/kg/ден.
- При коригиране на дозата пълната кръвна картина с диференциално броене на белите кръвни клетки и броят на ретикулоцитите да се проследяват поне на всеки 4 седмици.

След като бъде установена максималната поносима доза, лабораторното проследяване за безопасност трябва да включва пълна кръвна картина с диференциално броене на белите кръвни клетки, брой на ретикулоцитите и брой на тромбоцитите на всеки 2—3 месеца.

Червените кръвни клетки (RBC), средният клетъчен обем (MCV) и нивата на фетален хемоглобин (HbF) трябва да се проследяват за доказване на постоянно или прогресивно повлияване на лабораторните показатели. Въпреки това липсата на повишаване на MCV, HbF или и на двата показателя не е индикация за преустановяване на лечението, ако пациентът се повлиява клинично (напр. намалена честота на болката или хоспитализациите).

Клиничното повлияване от лечението с хидроксикарбамид може да отнеме 3—6 месеца и поради това е необходимо 6-месечно изпитване за максималната поносима доза, преди да се обмисли преустановяване поради неуспех на лечението (независимо дали поради неспазване или неуспех на лечението).

Специални популации

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към миелосупресивните ефекти на хидроксикарбамид и да е необходима схема с по-ниска дозировка.

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречната екскреция е основният път за елиминиране, трябва да се обмисли намаляване на дозата на хидроксикарбамид при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с креатининов клирънс (CrCl) ≤ 60 ml/min началната доза хидроксикарбамид трябва да се намали с 50 %. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на кръвните показатели (вж. точка 4.4).

Хидроксикарбамид не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсват данни в подкрепа на конкретни корекции на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на кръвните показатели. Поради свързани с безопасността съображения хидроксикарбамид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Деца на възраст под 2 години

Безопасността и ефикасността на хидроксикарбамид при деца на възраст от раждането до 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Xgoti е предназначен за перорално приложение.

Предоставят се две дозиращи спринцовки (червена спринцовка, градуирана до 3 ml, и бяла спринцовка, градуирана до 12 ml) за точно измерване на предписаната доза перорален разтвор. Препоръчва се медицинският специалист да посъветва пациента или полагащото грижи за него лице коя спринцовка да използва, за да се гарантира, че се прилага правилният обем.

По-малката спринцовка с обем 3 ml (червената), градуирана от 0,5 ml до 3 ml, е за измерване на дози, които са по-малки или равни на 3 ml. Тази спринцовка трябва да се препоръчва за дози, които са по-малки или равни на 3 ml (всяко деление от 0,1 ml съдържа 10 mg хидроксикарбамид).

По-голямата спринцовка с обем 12 ml (бялата), градуирана от 1 ml до 12 ml, е за измерване на дози, които са повече от 3 ml. Тази спринцовка трябва да се препоръчва за дози, които са по-големи от 3 ml (всяко деление от 0,25 ml съдържа 25 mg хидроксикарбамид).

При възрастни, които нямат затруднения при преглъщане, твърдите перорални форми може да са по-подходящи и по-удобни.

Xgomi може да се приема със или след хранене по всяко време на деня, но пациентите трябва да го приемат по един и същи начин и по едно и също време на деня.

За да се подпомогне точното и пълно доставяне на дозата в стомаха, след всяка доза Xgomi трябва да се приема вода.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Тежко бъбречно увреждане ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$).

Токсични граници на миелосупресия, както са описани в точка 4.2.

Кърмене (вж. точка 4.6).

Бременност (вж. точка 4.6)

Съпътстващи антиретровирусни лекарствени продукти за заболяване, свързано с HIV (вж. точки 4.4 и 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потискане на костния мозък

Пълният хематологичен статус, включително изследване на костния мозък, ако е показано, както и бъбречната функция и чернодробната функция трябва да се определят преди и многократно по време на лечението. Ако функцията на костния мозък е потисната, не трябва да се започва лечение с хидроксикарбамид.

Препоръчва се непрекъснато проследяване на растежа на лекувани деца и юноши.

Пълната кръвна картина с диференциално броене на белите кръвни клетки, броят на ретикулоцитите и броят на тромбоцитите трябва да се проследяват редовно (вж. точка 4.2). Хидроксикарбамид може да предизвика потискане на костния мозък. Обикновено неговата първа и най-честа проява е развитието на левкопения. Тромбоцитопения и анемия възникват по-рядко и рядко се наблюдават без предходна левкопения. Потискане на костния мозък е по-вероятно при пациенти, които преди това са получавали лъчетерапия или цитотоксични лекарствени продукти за химиотерапия при рак. Хидроксикарбамид трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти. Възстановяването от миелосупресия е бързо, след като се преустанови лечението с хидроксикарбамид.

Впоследствие лечението с хидроксикарбамид може да се започне отново с по-ниска доза (вж. точка 4.2).

Тежката анемия трябва да се коригира с преливане на цяла кръв преди започване на лечение с хидроксикарбамид. Ако по време на лечението възникне анемия, тя се коригира без прекъсване на лечението с хидроксикарбамид. По време на ранния етап на лечение с хидроксикарбамид често се наблюдават аномалии на еритроцитите, мегалобластна еритропоеза, която е самоограничаваща се. Морфологичната промяна наподобява злокачествена анемия, но не е свързана с дефицит на витамин B₁₂ или фолиева киселина. Макроцитозата може да маскира инцидентното развитие на дефицит на фолиева киселина. Препоръчва се редовно определяне на нивата на фолиева киселина в серума. Хидроксикарбамид може също да забави плазмения клирънс на желязо и да намали процента на използване на желязо от еритроцитите, но изглежда не променя периода на преживяемост на червените кръвни клетки.

Други

При пациенти, които са били подложени на лъчетерапия в миналото, може да има екзацербация на еритема след облъчване при приложение на хидроксикарбамид.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Хидроксикарбамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с изразена бъбречна дисфункция.

Хидроксикарбамид може да причини хепатотоксичност и чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват по време на лечение.

Кръвните показатели за бъбречно и чернодробно увреждане трябва да се проследяват внимателно и, ако е необходимо, приложението на хидроксикарбамид да се преустанови. Ако е подходящо, приложението на хидроксикарбамид трябва да се започне отново с по-ниска доза.

Пациенти с HIV

Хидроксикарбамид не трябва да се използва в комбинация с антиретровирусни лекарствени продукти за заболяване, свързано с HIV, и може да доведе до неуспешно лечение и прояви на токсичност (в някои случаи летални) при пациенти с HIV (вж. точки 4.3 и 4.5).

Вторична левкемия и рак на кожата

При пациенти, които получават дългосрочно лечение с хидроксикарбамид за миелопролиферативни нарушения като полицитемия, се съобщава за вторична левкемия. Не е известно дали този левкемогенен ефект е вторичен на хидроксикарбамид или е свързан с основното заболяване на пациента. Рак на кожата се съобщава при пациенти, приемащи дълго време хидроксикарбамид. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да предпазват кожата си от излагане на слънце. Освен това пациентите трябва самостоятелно да проверяват кожата си по време на лечението и след прекратяване на лечението с хидроксикарбамид, и да се провежда скрининг за вторични злокачествени заболявания по време на техните рутинни посещения за проследяване.

Токсичност под формата на кожен васкулит

При пациенти с миелопролиферативни нарушения възниква токсичност под формата на кожен васкулит, включително васкулитни улцерации и гангрена, по време на лечение с хидроксикарбамид. Рискът от кожен васкулит се увеличава при пациенти с предходна или съпътстващо лечение с интерферон. Разпространение на тези васкулитни улцерации по пръстите и прогресиращото клинично развитие на периферна васкулитна недостатъчност, водеща до некроза на пръстите или гангрена, са съвсем различни от типичните кожни язви, които обикновено се описват при хидроксикарбамид. Поради потенциално лошите клинични изходи при кожни васкулитни язви, съобщени при пациенти с миелопролиферативно заболяване, приложението на хидроксикарбамид трябва да се преустанови, ако се развият кожни васкулитни улцерации.

Ваксинации

Съпътстващата употреба на хидроксикарбамид с жива противовирусна ваксина може да засили репликацията на ваксиналния вирус и/или да засили някои от нежеланите реакции на ваксиналния вирус, тъй като нормалните защитни механизми може да бъдат потиснати от хидроксикарбамид. Ваксинацията с жива ваксина при пациенти, приемащи хидроксикарбамид, може да доведе до тежка инфекция. Антитяло-отговорът на ваксини при пациентите може да е намален. Използването на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечението и в продължение на най-малко шест месеца след приключването на лечението и трябва да се търси индивидуална консултация със специалист (вж. точка 4.5).

Язви на краката

При пациенти с язви на краката хидроксикарбамид трябва да се използва с повишено внимание. Язвите на краката са често усложнение при сърповидно-клетъчна анемия, но се съобщават и при пациенти, лекувани с хидроксикарбамид.

Канцерогенност

Хидроксикарбамид е несъмнено генотоксичен в широк спектър от тестови системи.

Хидроксикарбамид се счита за канцерогенен при всички животински видове (вж. точка 5.3).

Безопасна работа с разтвора

Родителите и лицата, полагащи грижи, трябва да избягват контакт на хидроксикарбамид с кожата или лигавиците. Ако разтворът влезе в контакт с кожа или лигавици, той трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода (вж. точка 6.6).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), който може да причини алергични реакции (възможно от забавен тип).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Миелосупресивното действие може да бъде засилено от предходна или съпътстваща лъчетерапия или цитотоксично лечение.

Едновременното използване на хидроксикарбамид и други миелосупресивни лекарствени продукти или лъчетерапия може да засили потискането на костния мозък, стомашно-чревни смущения или мукозит. Еритема, причинена от лъчетерапия, може да се влоши от хидроксикарбамид.

Пациентите не трябва да се лекуват едновременно с хидроксикарбамид и антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Летален и нелетален панкреатит е възниквал при инфектирани с HIV пациенти по време на лечение с хидроксикарбамид и диданозин, със или без ставудин.

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хепатотоксичност и чернодробна недостатъчност, водещи до смърт, при инфектирани с HIV пациенти, лекувани с хидроксикарбамид и други антиретровирусни лекарствени продукти. Най-често се съобщава за летални чернодробни събития при пациенти, лекувани с комбинацията от хидроксикарбамид, диданозин и ставудин.

Съобщава се за периферна невропатия, която в някои случаи е тежка, при инфектирани с HIV пациенти, които получават хидроксикарбамид в комбинация с антиретровирусни лекарствени продукти, включително диданозин, със или без ставудин (вж. точка 4.4).

Пациентите, лекувани с хидроксикарбамид в комбинация с диданозин, ставудин и индинавир, показват средно намаляване на CD4 клетките с приблизително 100/mm³.

Проучванията показват, че е налице влияние на хидроксикарбамид върху ензимите (уреаза, уриказа и лактатдехидрогеназа), използвани при определянето на нивата на карбамид, пикочна киселина и млечна киселина, което води до фалшиво повишени резултати на тези показатели при пациенти, лекувани с хидроксикарбамид.

Ваксинации

Съществува увеличен риск от тежки или летални инфекции при съпътстваща употреба на живи ваксини. Живи ваксини не се препоръчват при пациенти с имunosупресия.

Съпътстващата употреба на хидроксикарбамид с живи противовирусни ваксини може да засили репликацията на ваксиналния вирус/или да засили нежеланата реакция на ваксиналния вирус, тъй като нормалните защитни механизми може да се потиснат от лечение с хидроксикарбамид. Ваксинацията с жива ваксина при пациенти, приемащи хидроксикарбамид, може да доведе до тежки инфекции. Обикновено антитяло-отговорът на ваксини при пациентите може да е намален. Лечение с хидроксикарбамид и съпътстваща имунизация с живи противовирусни ваксини трябва да се провежда само ако ползите категорично превишават потенциалните рискове (вж. точка 4.4).

При пациенти с миелопролиферативни нарушения възниква токсичност под формата на кожен васкулит, включително васкулитни улцерации и гангрена, по време на лечение с хидроксикарбамид. Този васкулит се съобщава най-често при пациенти с анамнеза за лечение с интерферон или текуща такава (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Лекарствени продукти като хидроксикарбамид, които засягат синтеза на ДНК, може да са активни вещества със силно мутагенно действие. Тази възможност трябва внимателно да се обмисли преди приложението на този лекарствен продукт при пациенти от мъжки или женски пол, които може да планират зачеване.

На пациентите както от мъжки, така и от женски пол трябва да се препоръча да използват контрацептивни мерки преди и по време на лечението с хидроксикарбамид.

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите на хидроксикарбамид трябва да бъдат запознати с теоретичните рискове за фетуса.

Хидроксикарбамид може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Поради това не трябва да се прилага при пациентки, които са бременни.

Пациентките, приемащи хидроксикарбамид, които желаят да забременеят, трябва да спрат лечението от 3 до 6 месеца преди забременяване, ако е възможно.

Пациентките трябва да бъдат инструктирани незабавно да се свържат с лекар в случай на съмнение за бременност.

Кърмене

Хидроксикарбамид се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се преустанови, докато се приема хидроксикарбамид.

Фертилитет

Лечението може да окаже влияние върху фертилитета при мъже. Много често е наблюдавана обратима олигоспермия и азооспермия при мъже, въпреки че тези нарушения са свързани и с основното заболяване. При мъжки плъхове е наблюдаван нарушен фертилитет (вж. точка 5.3). Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани от медицинските специалисти относно възможността за съхраняване на сперма (криоконсервация) преди започване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хидроксикарбамид повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини, ако изпитват замаяност, докато приемат хидроксикарбамид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Потискането на костния мозък е основният токсичен ефект на хидроксикарбамид, който е дозозависим. При по-ниски дози често се съобщава за леки, преходни и обратими цитопении при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, които се очакват на базата на фармакологията на хидроксикарбамид.

Хидроксикарбамид засяга сперматогенезата и поради това много често се съобщава за олигоспермия и азооспермия.

Другите често съобщавани нежелани реакции включват гадене, констипация, главоболие и замаяност.

Нежеланите реакции, засягащи кожата и подкожната тъкан, като потъмняване на кожата на нокътните легла, суха кожа, кожни улцерации и алопеция, показват тенденция за проява няколко години след дългосрочно ежедневно поддържащо лечение. В редки случаи се съобщава за язви на краката и много рядко за системен лупус еритематозус.

Съществува и сериозен риск от левкемия, а при пациенти в старческа възраст — и от рак на кожата, макар че честотата е неизвестна.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Обобщението е представено по системо-органен клас, предпочитан термин по MedDRA и честота с използване на следните категории на честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Инфекция с парвовирус В19
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	С неизвестна честота	Левкемия, рак на кожата (при пациенти в старческа възраст)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Потискане на костния мозък, включително неутропения, ретикулоцитопения, макроцитоза
	Чести	Тромбоцитопения, анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Наддаване на тегло, дефицит на витамин D
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замайване
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Кървене
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, констипация
	Нечести	Стоматит, диария, повръщане
	С неизвестна честота	Стомашно-чревни смущения, стомашно-чревна язва, тежка хипомагнезиемия
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени чернодробни ензими, хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Улцерация на кожата, орални, унгвални и кожни хиперпигментации, суха кожа, алопеция
	Нечести	Обрив
	Редки	Язви на краката
	Много редки	Системен и кожен лупус еритематозус
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Олигоспермия, азооспермия
	С неизвестна честота	Аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	С неизвестна честота	Повишена температура

Описание на избрани нежелани реакции

В случай на потискане на костния мозък хематологично възстановяване обикновено настъпва в рамките на две седмици след прекъсване на хидроксикарбамид. Препоръчва се постепенно титриране на дозата, за да се избегне тежко потискане на костния мозък (вж. точка 4.2).

Макроцитозата, причинена от хидроксикарбамид, не зависи от витамин В₁₂ или фолиева киселина. Анемията, която често се наблюдава, се дължи главно на инфекция с парвовирус или секвестрация на далака.

Наддаването на тегло, наблюдавано по време на лечение с хидроксикарбамид, може да е в резултат на подобро общо състояние.

Олигоспермията и азооспермията, причинени от хидроксикарбамид, като цяло са обратими, но трябва да се вземат под внимание при желание за бащинство (вж. точка 5.3). Тези нарушения са свързани и с основното заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи проследяването на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#)

4.9 Предозиране

Симптоми

Остра мукокутанна токсичност се съобщава при пациенти, приемащи хидроксикарбамид при доза, която е няколко пъти по-голяма от препоръчителната. Наблюдават се болезненост при допир, ливидна еритема, оток на дланите и ходилата, последван от лющене на кожата на ръцете и краката, интензивна генерализирана хиперпигментация на кожата и тежък остър стоматит. При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия се съобщава за неутропения в единични случаи на предозиране на хидроксикарбамид (1,43 пъти и 8,57 пъти над максималната препоръчителна доза от 35 mg/kg телесно тегло/ден).

Лечение

Незабавното лечение се състои от стомашна промивка, последвана от поддържащо лечение за кардиореспираторната система, при необходимост. Трябва да се проследяват жизнените показатели, биохимичните изследвания на кръв и урина, бъбречната и чернодробната функция и пълната кръвна картина на пациентите в продължение на поне 3 седмици. Може да са необходими по-дълги периоди на проследяване. При необходимост трябва да се извърши кръвопреливане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX05.

Механизъм на действие

Хидроксикарбамид е перорално активно антинеопластично средство.

Въпреки че механизмът на действие все още не е напълно изяснен, хидроксикарбамид изглежда влияе на синтеза на ДНК като действа като инхибитор на рибонуклеотидната редуктаза, без да повлиява синтеза на рибонуклеинова киселина или протеини.

Един от механизмите, чрез които действа хидроксикарбамид, е повишаване на концентрацията на феталния хемоглобин (HbF) при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия. HbF влияе на полимеризацията на HbS (сърповиден хемоглобин) и по този начин пречи на сърповидното изменение на червените кръвни клетки. Във всички клинични проучвания има значително увеличение на HbF от изходното ниво след употреба на хидроксикарбамид.

Установено е неотдавна, че хидроксикарбамид се свързва с производството на азотен оксид, което предполага, че азотният оксид стимулира производството на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP), който след това активира протеинкиназа и увеличава производството на HbF. Другите известни фармакологични ефекти на хидроксикарбамид, които могат да допринесат за благоприятните му ефекти при сърповидно-клетъчна анемия, включват намаляване на неутрофилите, подобряване на деформируемостта на сърповидните клетки и промяна на адхезията на червените кръвни клетки към ендотела.

Клинична ефикасност и безопасност

Доказателства за ефикасността на хидроксикарбамид за намаляване на вазооклузивните усложнения на сърповидно-клетъчната анемия при пациенти на възраст над 2 години са получени от четири рандомизирани контролирани изпитвания (Charache *et al* 1995 [проучване MSH]; Jain *et al* 2012, Ferster *et al* 1996; Ware *et al* 2015 [TWiTCH]). Освен това находките от тези основни проучвания се подкрепят от обсервационни проучвания, включващи в известна степен дългосрочно проследяване.

Многоцентрово проучване на хидроксикарбамид при сърповидно-клетъчна анемия (MSH)

Проучването MSH е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване, което сравнява хидроксикарбамид с плацебо при възрастни със сърповидно-клетъчна анемия (само генотип HbSS) с цел намаляване на честотата на болкови кризи. Рандомизирани са общо 299 участници: 152 на хидроксикарбамид и 147 на съответстващо плацебо. Приложението на хидроксикарбамид започва с ниска доза (15 mg/kg на ден), която се увеличава на 12-седмични интервали с 5 mg/kg дневно до постигане на леко потискане на костния мозък, за което се съди по появата на неутропения или тромбоцитопения. След като броят на кръвните клетки се възстанови, лечението започва отново с 2,5 mg/kg на ден по-малко от токсичната доза. Наблюдава се статистически значима разлика между групата на хидроксикарбамид и групата на плацебо в средната годишна честота на кризи (всички кризи), средна разлика -2,80 (95 % ДИ -4,74 до -0,86) ($p = 0,005$), и броя на кризите, изискващи хоспитализация, средна разлика -1,50 (95 % ДИ -2,58 до -0,42) ($p = 0,007$).

Проучването показва също така увеличение на средното време от започването на лечението до първата болезнена криза (2,76 месеца в групата на хидроксикарбамид в сравнение с 1,35 месеца в групата на плацебо ($p = 0,014$), втората болезнена криза (6,58 месеца в групата на хидроксикарбамид в сравнение с 4,13 месеца в групата на плацебо ($p < 0,0024$) и третата болезнена криза (11,9 месеца в групата на хидроксикарбамид в сравнение с 7,04 месеца в групата на плацебо ($p = 0,0002$)).

Освен това честотата на остър гръден синдром намалява при пациентите, които получават хидроксикарбамид, в сравнение с пациентите, които получават плацебо; RR 0,44 (95 % ДИ 0,28 до 0,68) ($p < 0,001$). Подобно намаляване се наблюдава при честотата на кръвопреливане като заместител при животозастрашаващо заболяване. Хидроксикарбамид не намалява честотата на секвестрация на черния дроб или далака в сравнение с плацебо.

В съответствие с механизма на действие на хидроксикарбамид, проучването MSH показва също статистически значимо увеличаване на нивата на HbF (средна разлика 3,9 % (95 % ДИ 2,69 до 5,11 ($p < 0,0001$)) и на хемоглобин (средна разлика 0,6 g/dl (95 % ДИ 0,28 до 0,92, $p < 0,0014$) и намаляване на хемолитичните маркери в групите, лекувани с хидроксикарбамид. Проучването MSH показва повишена хематологична токсичност, която води до намаляване на дозата в групата на хидроксикарбамид в сравнение с плацебо, но няма инфекции, свързани с неутропения или епизоди на кървене, дължащи се на тромбоцитопения.

Педиатрична популация

*Кръстосано сравнение с плацебо (Ferster *et al* 1996)*

Проведено е рандомизирано кръстосано проучване при 25 деца и младежи (възрастов диапазон: от 2 до 22 години) с хомозиготна сърповидно-клетъчна анемия и тежки клинични прояви (определени като > 3 вазооклузивни кризи в годината преди включване в проучването и/или с

предходна анамнеза за инсулт, остър гръден синдром, повтарящи се кризи без интервал между тях или секвестрация на далака). Измерителят на първичния резултат на проучването е броят и продължителността на хоспитализациите. Пациентите са рандомизирани да получават или първо хидроксикарбамид в продължение на 6 месеца, последван от плацебо в продължение на 6 месеца, или първо плацебо, последвано от хидроксикарбамид в продължение на 6 месеца. Хидроксикарбамид се прилага с начална доза от 20 mg/kg/ден. Дозата се увеличава до 25 mg/kg на ден, ако промяната на HbF е < 2 % след 2 месеца. Дозата се намалява с 50 % при токсичност за костния мозък.

Проучването съобщава, че при 16 от 22 пациенти (73 %) не се изисква хоспитализация за болезнени епизоди, когато са лекувани с хидроксикарбамид, в сравнение с едва 3 от 22 (14 %), когато са лекувани с плацебо. Освен това се наблюдава намаляване на средния болничен престой: 5,3 дни в групата на хидроксикарбамид и 15,2 дни в групата на плацебо. Не се съобщава за смъртни случаи в проучването. В групата на хидроксикарбамид се съобщава за увеличаване на HbF и намаляване на абсолютния брой на неутрофилите. По подобен начин след шестмесечно лечение хемоглобинът и MCV се увеличават значително, докато броят на тромбоцитите и белите кръвни клетки (WBC) намалява значително в групата на хидроксикарбамид. Резултатите от това проучване са представени в таблици 2 и 3 по-долу.

Таблица 2: Брой на хоспитализации и брой дни на болничен престой по група на лечение (комбинирано и за двата периода)(Ferster et al, 1996)

	Хидроксикарбамид (n = 22)	Плацебо (n = 22)
Брой на хоспитализациите		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Брой дни на болничен престой		
0	16	3
1 — 10	2	13
> 10	4	6
Диапазон	0-19	0-104

Таблица 3: Средни хематологични стойности преди и след 6 месеца на лечение с хидроксикарбамид (Ferster et al, 1996 г.)

	Преди лечение с хидроксикарбамид (средно ± СО)	След лечение с хидроксикарбамид (средно ± СО)	Р стойност
Хемоглобин (Hb) (g/dl)	8,1 ± 0,75	8,5 ± 0,83	Незначително
MCV (fl)	85,2 ± 9,4	95,5 ± 11,57	<0,001
Средна концентрация на хемоглобин в еритроцитите (MCHC) (%)	33,0 ± 2,08	32,3 ± 1,12	Незначително
Тромбоцити (×10 ⁹ /l)	443,2 ± 189,1	386,7 ± 144,6	Незначително
WBC (×10 ⁹ /l)	12,47 ± 4,58	8,9 ± 2,51	<0,001
HbF (%)	4,65 ± 4,81	15,34 ± 11,3	<0,001
Ретикулоцити (%)	148,6 ± 53,8	102,7 ± 48,5	<0,001

Хидроксикарбамид с ниска фиксирана доза при деца със сърповидно-клетъчна анемия (Jain et al 2012)

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в болница за третични грижи в Индия, 60 деца (на възраст 5—18 години) с три или повече кръвопреливания или брой вазооклузивни кризи, изискващи хоспитализация, на година, са рандомизирани да получават фиксирана доза от 10 mg/kg на ден хидроксикарбамид (n = 30) или плацебо (n = 30). Първичният резултат е намаляването на честотата на вазооклузивни кризи на пациент на година. Вторичните резултати включват намаляване на честотата на кръвопреливания и хоспитализации и увеличаване на нивата на HbF.

След 18 месеца на лечение се наблюдава значителна разлика в броя на вазооклузивните кризи между групата на хидроксикарбамид и групата на плацебо, средна разлика -9,60 (95 % ДИ -10,86 до -8,34) (p < 0,00001). Налице е също значителна разлика между групата на хидроксикарбамид и групата на плацебо в броя на кръвопреливанията, средна разлика -1,85 (95 % ДИ -2,18 до -1,52) (p < 0,00001), броя на хоспитализациите, средна разлика -8,89 (95 % ДИ -10,04 до -7,74) (p < 0,00001) и продължителността на хоспитализациите, средна разлика -4,00 дни (95 % ДИ -4,87 до -3,13) (p < 0,00001). Резултатите са представени в Таблица 4.

В проучването се наблюдава също статистически значимо увеличаване на нивата на HbF и Hb и намаляване на хемолитичните маркери в групите, лекувани с хидроксикарбамид.

Таблица 4: Сравнение на броя на клиничните събития преди и след интервенцията в групите на хидроксикарбамид и плацебо

Брой събития/пациент/година	Хидроксикарбамид		Плацебо		Р стойност ¹	Р стойност ²
	Преди	След 18 месеца	Преди	След 18 месеца		
Вазооклузивни кризи	12,13 ± 8,56	0,6 ± 1,37	11,46 ± 3,01	10,2 ± 3,24	0,10	<0,001
Кръвопреливания	2,43 ± 0,69	0,13 ± 0,43	2,13 ± 0,98	1,98 ± 0,82	0,25	<0,001
Хоспитализации	10,13 ± 6,56	0,70 ± 1,28	9,56 ± 2,91	9,59 ± 2,94		<0,001

¹ Р стойността е за сравнение между групите на хидроксикарбамид и плацебо на изходно ниво

² Р стойността е за сравнение между групите на хидроксикарбамид и плацебо след 18 месеца

Предотвратяване на първичен инсулт (проучване TWiTCH)

Транскраниален доплер (ТCD) с преливания, преминаване към хидроксикарбамид (TWiTCH), е финансирано от NHLBI многоцентрово, рандомизирано клинично изпитване фаза III, което сравнява 24-месечно стандартно лечение (ежемесечни кръвопреливания) с алтернативно лечение (хидроксикарбамид) при 121 деца на възраст 4—16 години със сърповидно-клетъчна анемия и абнормни скорости на ТCD (≥ 200 cm/s), които са били подложени поне 12 месеца на постоянни кръвопреливания и не са имали тежка васкулопатия, документиран клиничен инсулт или преходна исхемична атака. Основната цел на това проучване е да изследва дали хидроксикарбамид може да поддържа скорости на ТCD след първоначален период на кръвопреливания толкова ефективно, колкото постоянните кръвопреливания.

На подложените на стандартно лечение участници ($n = 61$) продължават ежемесечно да се правят кръвопреливания с цел поддържане на 30 % HbS или по-нисък, докато тези, които са подложени на алтернативното лечение ($n = 60$), след като са получавали кръвопреливания със средна продължителност 4,5 години ($\pm 2,8$), започват да приемат перорално хидроксикарбамид с доза 20 mg/kg/ден, която се увеличава до максималната поносима доза за всеки участник. В това проучване е използван дизайн на неинфериорно проучване с първична крайна точка скорост на ТCD след 24 месеца, като се контролират стойностите на изходно ниво (включване в проучването). Границата на не по-малка ефикасност е 15 cm/s. При първия планиран междинен анализ се доказва не по-малка ефикасност и възложителят прекратява проучването. Крайните скорости на ТCD въз основа на модел са 143 cm/s (95 % ДИ 140—146) при деца, които получават стандартни преливания, и 138 cm/s (95 % ДИ 135—142) при деца, които получават хидроксикарбамид, с разлика от 4,54 cm/s (95 % ДИ 0,10—8,98). Постигнати са не по-малка ефикасност ($p = 8,82 \times 10^{-16}$) и post hoc превъзходство ($p = 0,023$). Няма разлика в животозастрашаващите неврологични събития между групите на лечение. Претоварването с желязо се подобрява повече в групата на хидроксикарбамид, отколкото в групата на плацебо, с по-голяма средна промяна на серумния феритин (-1805 спрямо -38 ng/ml; $p < 0,0001$) и концентрацията на желязо в черния дроб (средна стойност = $-1,9$ mg/g спрямо $+2,4$ mg/g сухо тегло на черен дроб; $p = 0,0011$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение хидроксикарбамид се абсорбира лесно от стомашно-чревния тракт. Пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 часа и до 24 часа серумните концентрации на практика са равни на нула. Бионаличността е пълна или почти пълна при болни от рак пациенти.

В сравнително проучване за бионаличност при здрави възрастни доброволци ($n = 28$) е доказано, че хидроксикарбамид 500 mg перорален разтвор е биоеквивалентен на референтната капсула от 500 mg по отношение както на пиковата концентрация, така и на площта под кривата. Има статистически значимо намаление на времето до пикова концентрация при

перорален разтвор на хидроксикарбамид в сравнение с референтната капсула от 500 mg (0,5 спрямо 0,75 часа, $p = 0,0467$), което показва по-бърза скорост на абсорбция.

В проучване, проведено при деца със сърповидно-клетъчна анемия, съставът на течната форма и съставът на капсулите водят до сходни стойности на площ под кривата, пикови концентрации и полуживот. Най-голямата разлика във фармакокинетичния профил е тенденция към съкращаване на времето до пикова концентрация след поглъщането на течността в сравнение с капсулата, но тази разлика не постига статистическа значимост (0,74 спрямо 0,97 часа, $p = 0,14$).

Разпределение

Хидроксикарбамид се разпределя бързо в човешкия организъм, навлиза в гръбначномозъчната течност, появява се в перитонеалната и асцитната течност и се концентрира в левкоцитите и еритроцитите. Изчисленият обем на разпределение на хидроксикарбамид е приблизително равен на общото количество вода в организма. Обемът на разпределение след перорално приложение на хидроксикарбамид е приблизително равен на общото количество вода в организма: при възрастни се съобщават стойности 0,48 — 0,90 l/kg, докато при деца се съобщава стойност 0,7 l/kg. Степента на свързване на хидроксикарбамид с протеини не е известна.

Биотрансформация

Изглежда, че нитроксил, съответната карбоксилна киселина и азотен оксид са метаболити; доказано е също, че уреята е метаболит на хидроксикарбамид. Хидроксикарбамид при 30, 100 и 300 μM не се метаболизира *in vitro* чрез цитохром P450 ензимите в човешки чернодробни микросоми. При концентрации, вариращи от 10 до 300 μM , хидроксикарбамид не стимулира *in vitro* АТФ-азната активност на рекомбинантен човешки Р-гликопротеин (Р-gp), което показва, че хидроксикарбамид не е субстрат на Р-gp. Следователно не се очаква взаимодействие в случай на съпътстващо приложение с вещества, които са субстрати на цитохром P450 или Р-gp.

Елиминиране

Общият клирънс на хидроксикарбамид от организма при възрастни пациенти със сърповидно-клетъчна анемия е 0,17 l/h/kg. Съответната стойност при деца е сходна, 0,22 l/h/kg. Значителна част от хидроксикарбамид се елиминира чрез неренални (главно чернодробни) механизми. При възрастни се съобщава, че отделянето с урината на непромененото лекарство е приблизително 37 % от пероралната доза, когато бъбречната функция е нормална. При деца частта хидроксикарбамид, екскретиран непроменен в урината, се равнява на около 50 %.

При възрастни пациенти с рак хидроксикарбамид се елиминира с полуживот приблизително 2—3 часа. В проучване с единична доза при деца със сърповидно-клетъчна анемия се съобщава, че средният полуживот е 1,7 часа.

Старческа възраст

Въпреки че няма доказателства за ефект на възрастта върху връзката фармакокинетика-фармакодинамика, пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към ефектите на хидроксикарбамид и поради това трябва да се обмисли възможността за започване с пониска начална доза и по-предпазливо увеличаване на дозата. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвните показатели (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречната екскреция е път за елиминиране, трябва да се обмисли намаляване на дозата хидроксикарбамид при пациенти с бъбречно увреждане. В едно открито проучване с единична доза при възрастни пациенти със сърповидно-клетъчна анемия е оценено влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на хидроксикарбамид. Пациенти с нормално ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$), леко ($\text{CrCl} 60\text{—}89 \text{ ml/min}$), умерено ($\text{CrCl} 30\text{—}59 \text{ ml/min}$), тежко ($\text{CrCl} 15\text{—}29 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) получават хидроксикарбамид като единична доза от 15 mg/kg телесно тегло. При пациенти, чийто CrCl е под 60 ml/min, или при пациенти с терминална бъбречна

недостатъчност средната експозиция на хидроксикарбамид е приблизително 64 % по-висока, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчва се началната доза да се намали с 50 % при пациенти с CrCl < 60 ml/min (вж. точки 4.2 и 4.3). При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на кръвните показатели.

Чернодробно увреждане

Няма данни в подкрепа на конкретни указания за коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане, но поради съображения за безопасност хидроксикарбамид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва непосредствено проследяване на кръвните показатели.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Най-често наблюдаваните ефекти, установени при предклинични проучвания за токсичност, включват потискане на костния мозък при плъхове, кучета и маймуни. При някои видове се наблюдават също сърдечносъдови и хематологични ефекти. Освен това наблюденията при маймуните показват лимфоидна атрофия и дегенерация на тънкото и дебелото черво. Токсикологичните проучвания показват също тестикуларна атрофия с намалена сперматогенеза и намаляване на броя на сперматозоидите при плъхове, както и намаляване на теглото на тестисите и на броя на сперматозоидите при мишки. При кучета се отбелязва обратим арест на сперматогенезата.

Хидроксикарбамид е несъмнено генотоксичен и въпреки че не са провеждани конвенционални дългосрочни проучвания за канцерогенност, предполага се, че хидроксикарбамид е канцерогенен за всички животински видове, което предполага канцерогенен риск за хората.

Хидроксикарбамид преминава през плацентната бариера, доказано чрез животни майки с експозиция на хидроксикарбамид по време на бременността. Ембриотоксичност, проявена като понижена жизнеспособност на фетуса, намален брой на живите малки в потомството и забавяне на развитието се съобщават при различни видове, включително мишки, хамстери, котки, кучета и маймуни, при дози, сравними с дозите при хора. Тератогенните ефекти се проявяват като частично осифицирани краниални кости, липса на очни кухини, хидроцефалия, раздвоени стернални сегменти и липсващи лумбални прешлени.

Хидроксикарбамид, приложен при мъжки плъхове при доза 60 mg/kg телесно тегло/ден (около два пъти над препоръчителната максимална доза при хора), предизвиква тестикуларна атрофия, намалена сперматогенеза и значително намалява тяхната оплодителна способност.

Като цяло експозицията на хидроксикарбамид води до аномалии при някои експериментални животински видове и засяга репродуктивната способност на мъжките и женските животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ксантанова гума (E415)
Сукралоза (E955)
Аромат на ягода
Метилпарахидроксибензоат (E218)
Натриев хидроксид (E524)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне: 12 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C — 8 °C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло тип III, със защитена от деца запушалка (HDPE с покритие от полиетиленова пяна), съдържаща 150 ml перорален разтвор.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, HDPE адаптер за бутилка и 2 полиетиленови дозиращи спринцовки (червена спринцовка, градуирана до 3 ml, и бяла спринцовка, градуирана до 12 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Безопасна работа

Всеки, който работи с хидроксикарбамид, трябва да измива ръцете си преди и след прилагане на доза. За да се намали рискът от експозиция, родителите и лицата, полагащи грижи, трябва да носят ръкавици за еднократна употреба при работа с хидроксикарбамид. За да се сведат до минимум въздушните мехурчета, бутилката не трябва да се разклаща преди приложение.

Трябва да се избягва контакта на хидроксикарбамид с кожата или лигавиците. Ако хидроксикарбамид влезе в контакт с кожата или лигавиците, той трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Пръските трябва да бъдат избърсани веднага.

Жените, които са бременни, планират да забременеят или кърмят, не трябва да работят с хидроксикарбамид.

Родителите/полагащите грижи лица и пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват хидроксикарбамид на място, недостъпно за деца. Случайното поглъщане може да е смъртоносно за деца.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се защити целостта на продукта и да се сведе до минимум рискът от случайно разливане.

Спринцовките трябва да се изплакнат и да се измият със студена или топла вода, и да се изсушат напълно преди следващата употреба. Съхранявайте спринцовки на чисто място заедно с лекарството.

Изхвърляне

Хидроксикарбамид е цитотоксичен. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nova Laboratories Ireland Limited
3Rd Floor
Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1366/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13H525
Ирландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

по искане на Европейската агенция по лекарствата;
винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Xromi във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

С обучителната програма се цели да се гарантира безопасната и ефективна употреба на продукта, да се сведат до минимум рисковете, изброени по-долу, и да се намали тежестта на нежеланите реакции на Xromi.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага на пазара Xromi, всички медицински специалисти и пациенти/полагащи грижи лица, които се очаква да предписват и използват Xromi, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет, който трябва да се разпространи чрез професионални организации:

- Обучителен материал за лекари
- Пакет с информация за пациента

Обучителният материал за лекари трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти

Ръководството за медицински специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Показание, дозировка и корекция на дозата;
- Описание на безопасната работа с Xromi, включително риска от лекарствена грешка, дължаща се на използването на две различни дозиращи спринцовки;
- Предупреждения за важни рискове, свързани с употребата на Xromi:
 - o Преминаване на пациентите от капсули и таблетки към течна форма;
 - o Хематологична токсичност, използване на други миелосупресивни средства или лъчетерапия;
 - o Съпътстваща употреба на нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза;
 - o Язви на кожата и васкулит, язви на краката;
 - o Дългосрочна безопасност, по-специално развитие на злокачествени заболявания (левкемия, рак на кожата);
 - o Тератогенност и фертилитет при мъжете; необходимост от контрацепция; кърмене;
 - o Най-често съобщавани нежелани лекарствени реакции;
- Проследяване на пациенти, лекувани с Xromi:
 - o Хематологично проследяване и коригиране на дозата;
 - o Проследяване на пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане;
 - o Проследяване на растежа при деца;

Пакетът с информация за пациента трябва да съдържа:

- Листовка за пациента
- Ръководство за пациента/полагащото грижи лице

Ръководството за пациента/полагащото грижи лице трябва да съдържа следните основни елементи:

- Показание;
- Инструкции за правилно и безопасно използване на продукта, включително ясни инструкции за използването на двете различни дозиращи спринцовки с цел избягване на риска от лекарствена грешка;
- Проследяване на пациенти, лекувани с Xromi:
 - o Необходимост от периодично изследване на кръвната картина; други лекарства, които потискат костния мозък и лъчетерапия;
 - o Съпътстваща употреба на антиретровирусни лекарства;

- o Язви на кожата и васкулит, язви на краката;
- o Дългосрочна безопасност, по-специално развитие на злокачествени заболявания (левкемия, рак на кожата);
- o Увреждане на черния дроб и/или бъбреците;
- o Тератогенност и фертилитет при мъжете; необходимост от контрацепция; кърмене;
- o Проследяване на растежа при деца;
- Основни признаци и симптоми на сериозни нежелани реакции;
- Информация за криза или инфекции; кога да се потърси спешна медицинска помощ

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хромі 100 mg/ml перорален разтвор
хидроксикарбамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от разтвора съдържа 100 mg хидроксикарбамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: метилпарахидроксибензоат (E218). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

Бутилка

Адаптер за бутилка

Дозиращи спринцовки с обем 3 ml и 12 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте както е предписано от Вашия лекар, като използвате дозиращите спринцовки.

Не разклащайте бутилката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете 12 седмици след първото отваряне.

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1366/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xromi

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хромі 100 mg/ml перорален разтвор
хидроксикарбамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от разтвора съдържа 100 mg хидроксикарбамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: метилпарахидроксибензоат (E218). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор.

150 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Приемайте както е предписано от Вашия лекар, като използвате дозиращите спринцовки.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете 12 седмици след първото отваряне.

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nova Laboratories Ireland Limited
3Rd Floor
Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1366/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Xromi 100 mg/ml перорален разтвор хидроксикарбамид (hydroxycarbamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xromi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xromi
3. Как да приемате Xromi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xromi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xromi и за какво се използва

Xromi съдържа хидроксикарбамид — вещество, което намалява растежа и размножаването на някои клетки в костния мозък. Тези ефекти водят до намаляване на циркулиращите червени, бели кръвни клетки и тромбоцити. При сърповидно-клетъчна анемия хидроксикарбамид помага също да се предпазят червените кръвни клетки от приемането на неестествената сърповидна форма.

Сърповидно-клетъчната анемия е наследствено заболяване на кръвта, което засяга дисковидните червени кръвни клетки.

Някои клетки стават анормални, твърди и придобиват форма на полумесец или сърп, което води до анемия.

Освен това сърповидните клетки полепват по кръвоносните съдове, като блокират кръвния поток. Това може да причини остри пристъпи на болка и увреждане на органите.

Xromi се използва за предотвратяване на усложненията на блокираните кръвоносни съдове, причинени от сърповидно-клетъчна анемия, при пациенти на възраст над 2 години. Xromi ще намали броя на болезнените кризи, както и нуждата от хоспитализация в резултат на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xromi

Не приемайте Xromi

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към хидроксикарбамид или към някоя от останалите съставки на Xromi (изброени в точка 6).
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване
- ако страдате от тежко бъбречно заболяване
- ако имате намалено производство на червени, бели кръвни клетки или тромбоцити („миелосупресия“), както е описано в точка 3 „Как да приемате Xromi, подточка „Проследяване на лечението“.
- ако сте бременна или кърмите (вж. точка „Бременност, кърмене и фертилитет“).

- ако приемате антиретровирусни лекарства срещу ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) — вирусът, който причинява СПИН.

Предупреждения и предпазни мерки

Изследвания и проверки

Вашият лекар ще проведе кръвни изследвания:

- за да изследва кръвната Ви картина преди и по време на лечението с Xgomi
- за да следи черния Ви дроб преди и по време на лечението с Xgomi
- за да следи бъбреците Ви преди и по време на лечението с Xgomi

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Xgomi:

- ако изпитвате прекомерна умора, слабост и задух, които може да са симптоми на липса на червени кръвни клетки (анемия);
- ако имате кръвене или лесно Ви се появяват синини, които може да са симптоми на ниски нива на клетки в кръвта, известни като тромбоцити;
- ако имате чернодробно заболяване (може да е необходимо допълнително проследяване);
- ако имате бъбречно заболяване (дозата може да бъде коригирана);
- ако имате язви на краката;
- ако имате известна липса на витамин В₁₂ или фолат.

Ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xgomi.

При пациенти, приемащи дълго време хидроксикарбамид, се съобщава за рак на кожата. Трябва да предпазвате кожата си от слънцето и редовно да я проверявате самостоятелно по време на лечението и след прекратяването на лечението с хидроксикарбамид. Вашият лекар също ще проверява Вашата кожа по време на обичайните посещения за проследяване.

Деца

Не давайте това лекарство на деца на възраст от раждане до 2 години, тъй като е малко вероятно то да е безопасно.

Други лекарства и Xgomi

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- други миелосупресивни лекарства (такива, които намаляват производството на червени, бели кръвни клетки или тромбоцити)
- ако сте подложени на лъчетерапия или химиотерапия
- всички лекарства за лечение на рак, особено лечение с интерферон — когато се използват с Xgomi, има по-голяма вероятност за нежелани лекарствени реакции, като анемия
- антиретровирусни лекарства (такива, които потискат или унищожават ретровируси като ХИВ), напр. диданозин, ставудин и индинавир (може да настъпи спад на броя на белите Ви кръвни клетки)
- живи ваксини, например против морбили, паротит, рубеола, варицела

Бременност, кърмене и фертилитет

Не приемайте Xgomi, ако планирате да имате бебе, без първо да се посъветвате с Вашия лекар. Това се отнася както за мъжете, така и за жените. Xgomi може да увреди Вашата сперма или яйцеклетките.

Хгомi не трябва да се използва по време на бременност. Ако е възможно, Хгомi трябва да се спре от 3 до 6 месеца преди забременяване.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако смятате, че може да сте бременна.

Използването на ефективна контрацепция е строго препоръчително както за мъжете, така и за жените.

За пациенти от мъжки пол, приемащи Хгомi: ако Вашата партньорка забременее или планира да забременее, Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните ползи и рискове от продължаването на употребата на Хгомi.

Хидроксикарбамид, активното вещество на Хгомi, преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, докато приемате Хгомi. Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Шофиране и работа с машини

Хгомi може да Ви накара да се чувствате сънливи. Не трябва да шофирате или да работите с машини, освен ако не е доказано, че лекарството не Ви влияе и сте обсъдили това с Вашия лекар.

Хгомi съдържа метилпарахидроксибензоат (E218)

Хгомi съдържа метилпарахидроксибензоат (E218), който може да причини алергични реакции (възможно от забавен тип).

3. Как да приемате Хгомi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Хгомi трябва да Ви бъде предписан само от лекар специалист, който има опит в лечението на проблеми с кръвта.

- Когато приемате Хгомi, Вашият лекар ще провежда редовни кръвни изследвания. Целта е да се проверяват броят и видът на клетките във Вашата кръв и да се проверяват черният дроб и бъбреците.
- В зависимост от дозата, която приемате, тези изследвания може да се провеждат първоначално на всеки две седмици, а след това на всеки 2—3 месеца.
- В зависимост от тези резултати Вашият лекар може да промени дозата на Хгомi.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната начална доза за възрастни, юноши и деца на възраст над 2 години е 15 mg/kg всеки ден, а обичайната поддържаща доза е между 20—25 mg/kg. Вашият лекар ще предпише правилната доза за Вас. Понякога лекарят може да промени дозата на Хгомi, например в резултат на различни изследвания. Ако не сте сигурни колко от лекарството трябва да приемате, винаги питайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Хгомi с храна и напитки

Може да приемате това лекарство по време на или след хранене по всяко време на деня. Изборът на начин и време на деня обаче трябва да се спазват всеки ден.

Употреба в старческа възраст

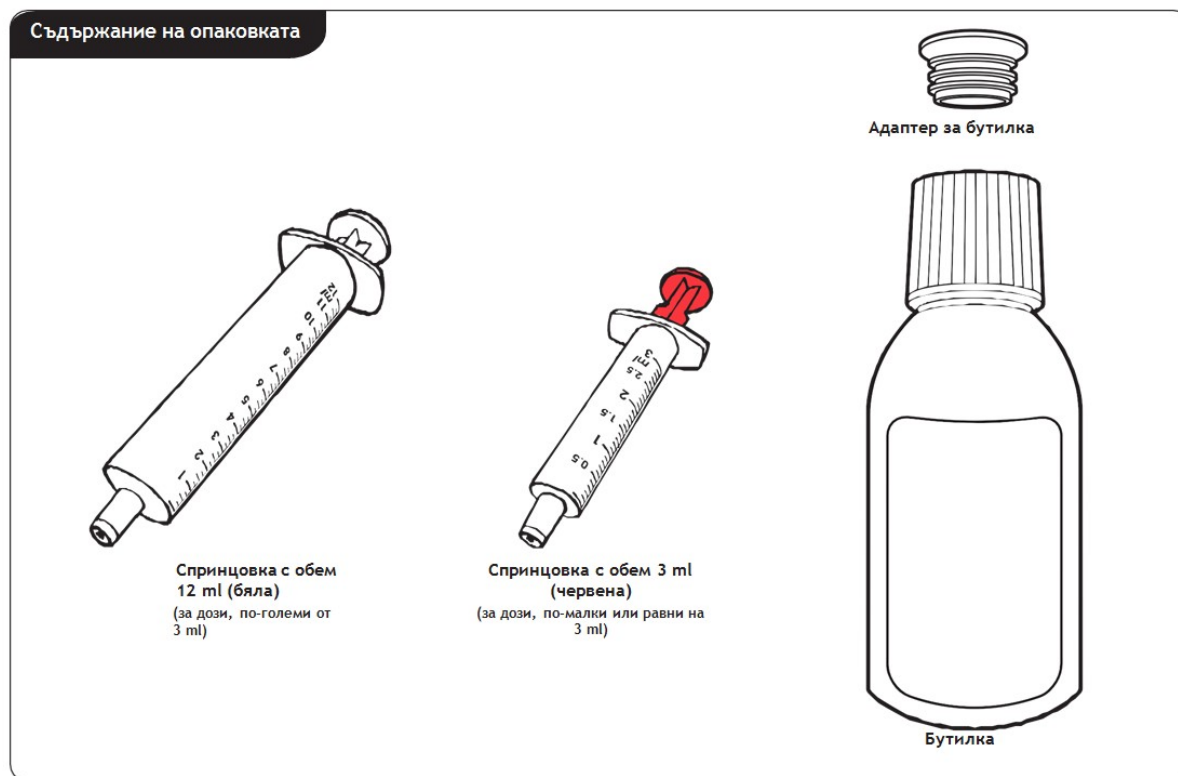
Възможно е да сте по-чувствителни към ефектите на Хгомi и може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише по-ниска доза.

Ако имате бъбречно заболяване

Може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише по-ниска доза.
Не трябва да приемате Хгомi, ако имате тежко бъбречно заболяване.

Начин на работа

Вашата опаковка Хгомi съдържа бутилка с лекарството, капачка, адаптер за бутилка и две дозиращи спринцовки (червена спринцовка с обем 3 ml и бяла спринцовка с обем 12 ml).
Винаги използвайте предвидените за приема на Вашето лекарство спринцовки.



Важно е да използвате правилната дозираща спринцовка за Вашето лекарство. Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже коя спринцовка да използвате в зависимост от предписаната доза.

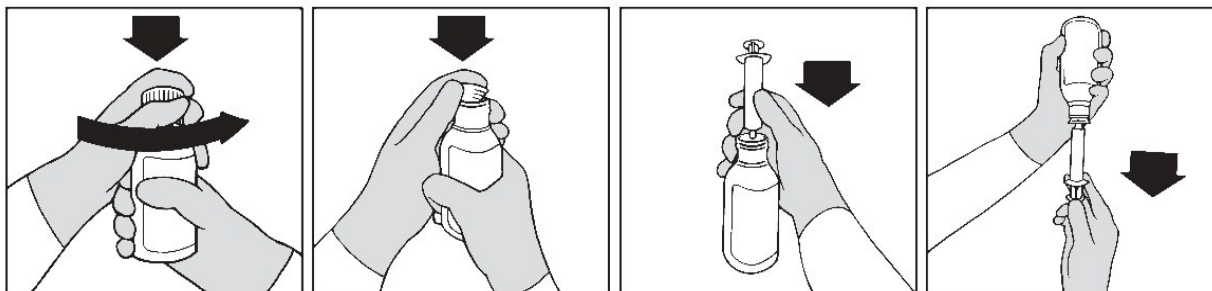
По-малката спринцовка с обем 3 ml (червената), градуирана от 0,5 ml до 3 ml, е за измерване на дози, които са по-малки или равни на 3 ml. Трябва да я използвате, ако общият обем, който трябва да приемате, е по-малък или равен на 3 ml (всяко деление от 0,1 ml съдържа 10 mg хидроксикарбамид).

По-голямата спринцовка с обем 12 ml (бялата), градуирана от 1 ml до 12 ml, е за измерване на дози, които са повече от 3 ml. Трябва да я използвате, ако общият обем, който трябва да приемате, е по-голям от 3 ml (всяко деление от 0,25 ml съдържа 25 mg хидроксикарбамид).

Ако сте родител или лице, което прилага лекарството, измийте ръцете си преди и след приложение на доза. Избърсвайте пръските веднага. За да се намали рискът от контакт с лекарството, трябва да се използват ръкавици за еднократна употреба при работа с Хгомi. За да сведете до минимум въздушните мехурчета, не разклащайте бутилката преди приложение на доза.

Ако Хгомi влезе в контакт с кожата, очите или носа, трябва да ги измиете незабавно и обилно със сапун и вода.

Когато използвате лекарството, следвайте инструкциите по-долу:



1. Сложете ръкавици за еднократна употреба преди работа с Xromi.
2. Свалете капачката на бутилката (фигура 1) и притиснете силно адаптера в гърлото на бутилката. Оставете го на място за следващите дози (фигура 2).
3. Притиснете върха на дозиращата спринцовка в отвора на адаптера (фигура 3). **Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже коя е правилната спринцовка за употреба: или тази с обем 3 ml (червена спринцовка), или тази с обем 12 ml (бяла спринцовка), за да приемате правилната доза.**
4. Обърнете бутилката с гърлото надолу (фигура 4).
5. Издърпайте буталото на спринцовката, така че лекарството да се изтегли от бутилката в спринцовката. Издърпайте буталото до маркировката на скалата, която съответства на предписаната доза (фигура 4). Ако не сте сигурни колко лекарство да изтеглите в спринцовката, винаги питайте Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.
6. Обърнете бутилката обратно с гърлото нагоре и внимателно извадете спринцовката от адаптера, като я държите за тялото, а не за буталото.
7. Внимателно сложете върха на спринцовката в устата си към вътрешната страна на бузата.
8. Бавно и леко натиснете буталото надолу, за да изтече лекарството във вътрешната страна на бузата и го глътнете. НЕ натискайте със сила буталото и не позволявайте лекарството да изтече в задната част на устата или гърлото Ви, тъй като може да се задавите.
9. Махнете спринцовката от устата си.
10. Глътнете дозата перорален разтвор, след което изпийте малко вода, за да се уверите, че не е останало лекарство в устата Ви.
11. Поставете капачката обратно на бутилката, като оставите адаптера на мястото му. Уверете се, че капачката е плътно затворена.
12. Измийте спринцовката със студена или топла чешмяна вода и я изплакнете добре. Дръжте спринцовката под вода и придвижете буталото нагоре и надолу няколко пъти, за да се уверите, че вътрешната част на спринцовката е чиста. Оставете спринцовката да изсъхне напълно, преди да я използвате отново за дозиране. Съхранявайте спринцовката на чисто място заедно с лекарството.

Повторете горните стъпки за всяка доза, както сте инструктирани от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xromi

Ако сте приели повече от необходимата доза Xromi, трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно да отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка с Вас. Най-честите симптоми на предозиране с Xromi са:

- Зачервяване на кожата
- Болезненост при допир и оток на дланите и ходилата, последван от лющене на кожата на дланите и ходилата
- Силно пигментирана кожа (локални промени на цвета)
- Болезненост или оток в устата.

Ако сте пропуснали да приемете Xromi

Кажете на Вашия лекар. **Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.**

Ако сте спрели приема на Хгromi

Не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал за това. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някоя от следните нежелани реакции, говорете с Вашия лекар или незабавно отидете в болница:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Тежка инфекция
- Повишена температура или втрисане
- Умора и/или пребледняване

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Необяснима поява на синини или кървене
- Разраняване (открита кожна инфекция) на кожата

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Пожълтяване на бялото на очите или на кожата (жълтеница)

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Язви или рани на краката

Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 души

- Възпаление на кожата, причиняващо поява на червени люспести плаки, което е възможно да се развие едновременно с болка в ставите

Други нежелани реакции, които не са споменати по-горе, са изброени по-долу. Говорете с Вашия лекар, ако сте притеснени от някоя от тези нежелани реакции.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Липса на или малко количество сперматозоиди в семенната течност (азооспермия или олигоспермия).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Гадене
- Главоболие
- Замаяност
- Запек
- Потъмняване на кожата, ноктите и устата
- Суха кожа
- Косопад

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Сърбящ червен обрив на кожата
- Диария
- Повръщане
- Възпаление или язви в устата
- Повишени чернодробни ензими

Други нежелани реакции (с неизвестна честота)

- Единични случаи на злокачествено заболяване на кръвните клетки (левкемия)
- Рак на кожата при пациенти в старческа възраст
- Вирусна инфекция с парвовирус В19
- Болка или киселини в стомаха
- Стомашно-чревна язва
- Повишена температура
- Липса на менструация (аменорея)
- Наддаване на тегло
- Ниско ниво на витамин D при кръвни изследвания
- Ниско ниво на магнезий при кръвни изследвания
- Кървене

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xgomi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца. Случайното поглъщане може да е смъртоносно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- След първото отваряне на бутилката, изхвърлете неизползваното съдържание след 12 седмици.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C — 8 °C)
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се избегне разливане на лекарството и да се намали рискът от случайно разливане.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xgomi

Активното вещество е хидроксикарбамид. Един ml от разтвора съдържа 100 mg хидроксикарбамид.

Другите съставки са ксантанова гума, сукралоза (E955), аромат на ягода, метилпарахидроксибензоат (E218), натриев хидроксид и пречистена вода. Вижте точка 2 „Xgomi съдържа метилпарахидроксибензоат“.

Как изглежда Xgomi и какво съдържа опаковката

Xgomi е бистър, безцветен до бледожълт перорален разтвор. Предлага се в стъклени бутилки от 150 ml, затворени със защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа една бутилка, адаптер за бутилка и две дозиращи спринцовки (червена спринцовка, градуирана до 3 ml, и бяла спринцовка, градуирана до 12 ml).

Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже коя спринцовка да използвате в зависимост от предписаната доза

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13H525
Ирландия

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>